



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111479812 A

(43)申请公布日 2020.07.31

(21)申请号 201880080871.5

(22)申请日 2018.11.30

(30)优先权数据

1720189.8 2017.12.04 GB

1804439.6 2018.03.20 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/PT2018/050043 2018.11.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/112457 EN 2019.06.13

(71)申请人 巴尔-波特拉及康邦亚股份有限公司

地址 葡萄牙圣马梅迪杜科罗纳杜

(72)发明人 L·E·基斯 A·贝利亚弗

T·罗西 P·N·L·帕尔玛

P·M·V·A·索雷斯达希尔瓦

R·宾图 F·卡尔多纳

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 徐达

(51)Int.Cl.

C07D 487/14(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

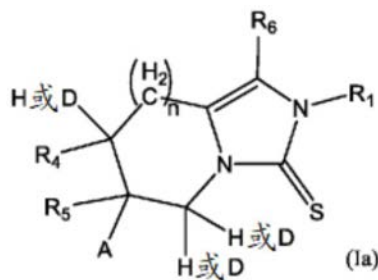
A61K 31/4188(2006.01)

(54)发明名称

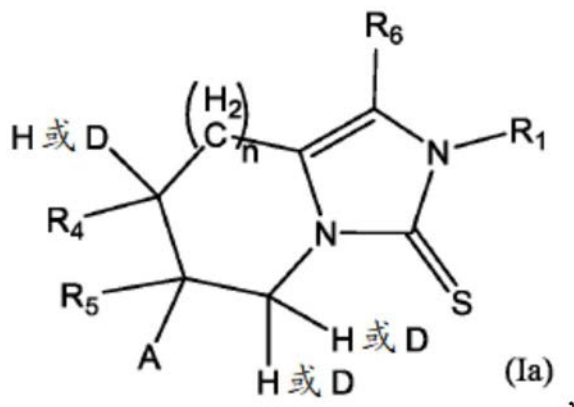
多巴胺-B-羟化酶抑制剂

(57)摘要

本发明涉及:(a)式Ia化合物(其中R1、R4至R6、n和A如本文中所定义)和其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述化合物、盐或溶剂合物可用作多巴胺-β-羟化酶抑制剂;(b)包含此类化合物、盐或溶剂合物的药物组合物;(c)此类化合物、盐或溶剂合物在疗法中的用途;(d)使用此类化合物、盐或溶剂合物进行治疗的治疗方法;以及(e)用于此类化合物的合成的方法和中间体。



1. 一种用于疗法中的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，



其中：

R₁为氢、C₁-C₆烷基、部分或完全氘化C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基；

R₄为氢或C₁-C₃烷基；

R₅为氢；

或R₄和R₅与它们所连接的碳原子一起组合形成环丙基环；

R₆为-COOH、-CHO或-(CH₂)_m-X，

其中：

m为1、2或3，并且-(CH₂)_m-内的一个-CH₂-部分可任选地被  置换；

X为羟基、C₁-C₃烷氧基、氰基、-N=CH(NHCN)(NH₂)、-NH-C(吡咯烷-1-基)=NCN、任选地被一个甲基基团取代的5或6元杂芳基、苯基、-SO₂-R₇、-NR₈R₉、-CO₂R₁₀、-CH(CO₂R₁₀)₂、-CONR₁₁R₁₂或-NR₁₃COR₁₄；

其中：

R₇为C₁-C₃烷基；

R₈为氢或C₁-C₃烷基；

R₉为氢，

C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自自由以下组成的组的取代基取代：羟基、甲基磺酰基、C₃-C₆环烷基、苯基、5或6元杂环基以及任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基，

C₃-C₆环烷基，

5或6元杂芳基，或

任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基；

或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成

5或6元N-杂环基基团，所述5或6元N-杂环基基团任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代，或

9或10元杂螺环基基团；

R₁₀为氢或C₁-C₃烷基；

R₁₁为氢或C₁-C₃烷基；

R₁₂为氢，

C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、甲基磺酰基、C₁-C₂烷氧基、二甲基氨基、C₃-C₆环烷基、苯基、任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基以及任选地被一个t-Boc基团或被一个或两个氟取代基取代的5或6元杂环基，

C₃-C₆环烷基，所述C₃-C₆环烷基任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、羟基甲基以及氧代基，

氰基，

甲基磺酰基，

CH₂COO (C₁-C₃烷基)，

任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基，

任选地被一个或两个选自氧代基和甲基的取代基取代的4、5或6元杂环基，

CH₂CH (NH₂) (COOH)，或

CH (CH₃) CONH₂；

或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成

5或6元N-杂环基基团，所述5或6元N-杂环基基团任选地被一个选自单氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、氰基、酰氨基、(N,N-二甲基) 乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟、甲基和氧代基的取代基取代，或任选地稠合至可被一个或两个甲基取代基取代的环丙基环，或

9或10元杂螺环基基团；

R₁₃为氢或C₁-C₃烷基；

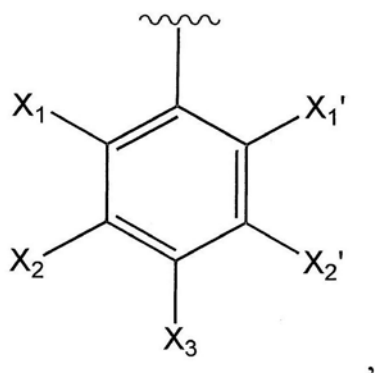
R₁₄为C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：羟基、甲基磺酰基、C₃-C₆环烷基和苯基，

C₃-C₆环烷基，

5或6元杂芳基，或

任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基；

A为C₅-C₇环烷基、呋喃基、苯硫基、甲基苯硫基或



其中：

X₁为氢、卤基或甲基；

X₁' 为氢或卤基；

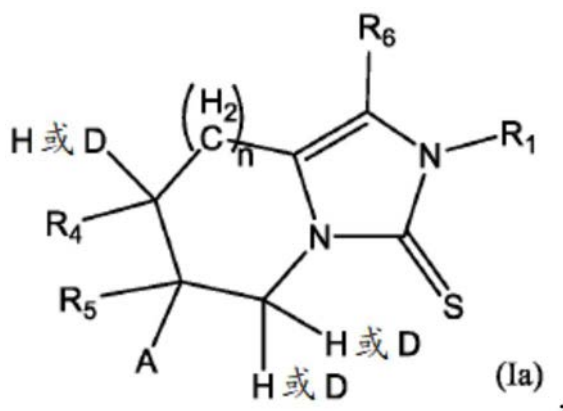
X₂为氢、卤基或甲基；

X_2' 为氢或卤基；

X_3 为氢或氟；

n 为 0 或 1, 并且在 n 为 0 时, 单键连结在 n 为 1 时所述 CH_2 部分将连接的碳原子。

2. 一种式 Ia 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,



其中:

R_1 为氢、 C_1 - C_6 烷基、部分或完全氘化 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基;

R_4 为氢或 C_1 - C_3 烷基;

R_5 为氢;

或 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起组合形成环丙基环;

R_6 为 $-COOH$ 、 $-CHO$ 或 $-(CH_2)_m-X$,

其中:

m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换;

X 为羟基、 C_1 - C_3 烷氧基、氰基、 $-N=CH(NHCN)(NH_2)$ 、 $-NH-C$ (吡咯烷-1-基) $=NCN$ 、任选地被一个甲基基团取代的 5 或 6 元杂芳基、苯基、 $-SO_2-R_7$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-CO_2R_{10}$ 、 $-CH(CO_2R_{10})_2$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 或 $-NR_{13}COR_{14}$;

其中:

R_7 为 C_1 - C_3 烷基;

R_8 为氢或 C_1 - C_3 烷基;

R_9 为氢,

C_1 - C_4 烷基, 所述 C_1 - C_4 烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代: 羟基、甲基磺酰基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基、5 或 6 元杂环基以及任选地被一个甲基取代基取代的 5 或 6 元杂芳基,

C_3 - C_6 环烷基,

5 或 6 元杂芳基, 或

任选地被一个或两个氧代基取代基取代的 5 或 6 元杂环基;

或 R_8 和 R_9 与它们所连接的 N 原子一起组合形成

5 或 6 元 N -杂环基基团, 所述 5 或 6 元 N -杂环基基团任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基) 乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代, 或

9或10元杂螺环基基团；

R₁₀为氢或C₁-C₃烷基；

R₁₁为氢或C₁-C₃烷基；

R₁₂为氢，

C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、甲基磺酰基、C₁-C₂烷氧基、二甲基氨基、C₃-C₆环烷基、苯基、任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基以及任选地被一个t-Boc基团或被一个或两个氟取代基取代的5或6元杂环基，

C₃-C₆环烷基，所述C₃-C₆环烷基任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、羟基甲基以及氧代基，

氰基，

甲基磺酰基，

CH₂COO (C₁-C₃烷基)，

任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基，

任选地被一个或两个选自氧代基和甲基的取代基取代的4、5或6元杂环基，

CH₂CH (NH₂) (COOH)，或

CH (CH₃) CONH₂；

或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成

5或6元N-杂环基基团，所述5或6元N-杂环基基团任选地被一个选自单氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、氰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟、甲基和氧代基的取代基取代，或任选地稠合至可被一个或两个甲基取代基取代的环丙基环，或

9或10元杂螺环基基团；

R₁₃为氢或C₁-C₃烷基；

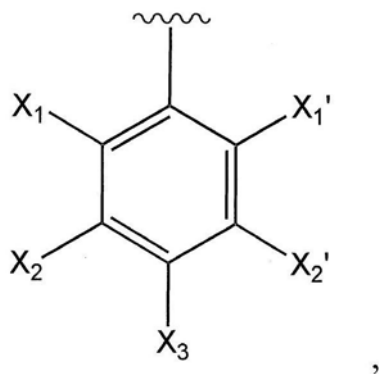
R₁₄为C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：羟基、甲基磺酰基、C₃-C₆环烷基以及苯基，

C₃-C₆环烷基，

5或6元杂芳基，或

任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基；

A为C₅-C₇环烷基、呋喃基、苯硫基、甲基苯硫基或



其中：

X₁为氢、卤基或甲基；

X₁' 为氢或卤基；

X₂为氢、卤基或甲基；

X₂' 为氢或卤基；

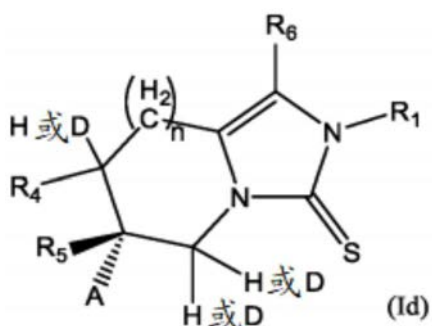
X₃为氢或氟；

n为0或1,并且当n为0时,单键连结在n为1时所述CH₂部分将连接的碳原子。

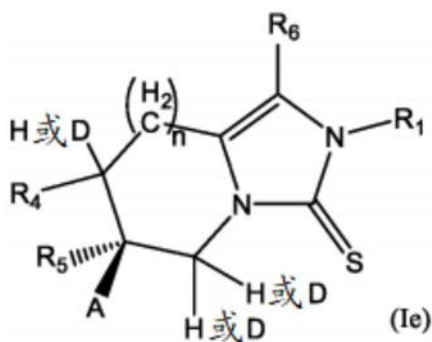
3. 根据权利要求1所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2所述的化合物,其中n为0。

4. 根据权利要求1或3所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2或3所述的化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的碳原子一起组合形成环丙基环。

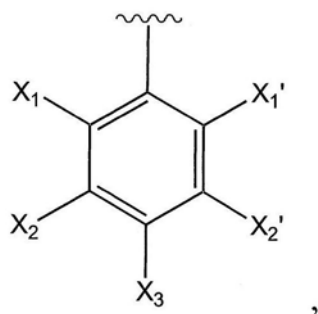
5. 根据权利要求1或3至4所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至4所述的化合物,其中超过50%的取代基R₅和A具有式Id的立体化学构型



6. 根据权利要求1或3至4所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至4所述的化合物,其中超过50%的取代基R₅和A具有式Ie的立体化学构型



7. 根据权利要求1或3至6所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至6所述的化合物,其中A为



其中X₁、X₁'、X₂、X₂' 以及X₃如权利要求1中所定义。

8. 根据权利要求1或3至7所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至7所述的化合物,其中R₁为氢、甲基或d3-甲基。

9. 根据权利要求1、3或5至8所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2、3或5至8所述的化合物,其中R₄为氢或甲基。

10. 根据权利要求1、3或5至9所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2、3或5至9所述的化合物,其中R₅为氢。

11. 根据权利要求1或3至10所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至10所述的化合物,其中R₆为-COOH、-CHO、

或-(CH₂)_m-X,

其中:

m为1、2或3,并且-(CH₂)_m-内的一个-CH₂-部分可任选地被  置换;

X为羟基、乙氧基、氰基、-N=C(NHCN)(NH₂)、-NH-C(吡咯烷-1-基)=NCN、1-甲基咪唑-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、-SO₂-R₇、-NR₈R₉、-COOR₁₀、-CH(COOR₁₀)₂、-CONR₁₁R₁₂或-NR₁₃COR₁₄;

其中:

R₇为甲基;

R₈为氢或甲基;

R₉为氢、甲基、环丙基甲基、苄基、2-羟基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃-3-基、(四氢呋喃-2-基)甲基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、四氢吡喃-3-基、环己基、(吡啶-2-基)甲基或(1-甲基吡啶-4-基)甲基;

或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基或吗啉基基团;

R₁₀为氢、甲基或乙基;

R₁₁为氢或甲基;

R₁₂为氢、甲基、氰基甲基、环丙基甲基、苄基、(吡啶-2-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、(N-t-Boc-吡咯烷-2-基)甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、2-(吡啶-2-基)乙基、2-(1H-吡啶-1-基)乙基、2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基、丙基、异丙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(吗啉-1-基)丙基、丁基、环丙基、1-氰基环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基环戊基、2-羟基甲基环戊基、2-氧代环戊基、环己基、2-羟基环己基、4-羟基环己基、氰基、甲基磺酰基、CH₂COOEt、四氢呋喃-3-基、2-氧代四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、CH₂CH(NH₂)(COOH)、CH(CH₃)CONH₂、噁唑-2-基、(吡嗪-2-基)甲基、氧杂环丁烷-3-基、(四氢呋喃-2-基)甲基、(1-甲基吡啶-4-基)甲基、噁唑-2-基、2-氧代吡咯烷-3-基、2-氰基环戊基、异噁唑-4-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、(四氢吡喃-4-基)甲基、2-氧代哌啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、异噁唑-4-基、1-甲基-2-氧代哌啶-5-基、1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基、1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基或1-甲基-2-氧代吡咯烷-4-基;

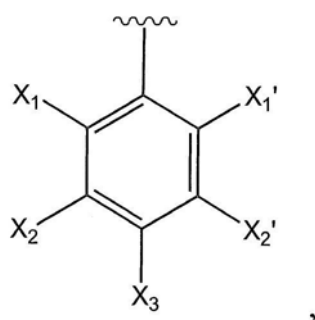
或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、2-羟基甲基-吡咯烷基、2-甲

氧基甲基-吡咯烷基、2-三氟甲基-吡咯烷基、3-(氟甲基)吡咯烷基、3-甲基磺酰基-吡咯烷基、N,N-二甲基吡咯烷基-3-甲酰胺、哌啶基、3-羟基-哌啶基、4-羟基-哌啶基、4-甲基-哌啶基、4-羟基甲基-哌啶基、4-酰氨基-哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基、N,N-二甲基哌啶基-4-甲酰胺、N4-甲基-哌嗪基、N4-(N,N-二甲基)乙酰胺-哌嗪基、N4-(吡啶-2-基)哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基基团、6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、4-甲基-3-氧代哌嗪基、2-氰基吡咯烷基、3-氰基吡咯烷基、3-氟甲基吡咯烷基或3-(N,N-二甲基乙酰胺)吡咯烷基；

R₁₃为氢或甲基；

R₁₄为环丙基、环戊基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或吡啶-3-基。

12. 根据权利要求1或3至11所述的用于疗法中的化合物或根据权利要求2至11所述的化合物，其中A为



其中：

X₁为氢、氟、氯或甲基；

X_{1'}为氢、氟或氯；

X₂为氢、氟、氯、溴或甲基；

X_{2'}为氢、氟、氯或溴；

X₃为氢或氟。

13. 如权利要求2至12中任一所述的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于治疗通过抑制中枢神经系统外的多巴胺-β-羟化酶而得以改善的疾患。

14. 如权利要求2至12中任一所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于治疗通过抑制中枢神经系统外的多巴胺-β-羟化酶而得以改善的疾患的药剂中的用途。

15. 一种用于治疗或预防通过抑制中枢神经系统外的多巴胺-β-羟化酶而得以改善的疾患的方法，所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求2至12中任一所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

16. 一种药物组合物，所述药物组合物包含(i) 治疗有效量的如权利要求2至12中任一所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物；以及(ii) 药学上可接受的赋形剂。

17. 如权利要求2至5或7至12中任一所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，条件为不包括化合物(S)-1-苄基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-

c]咪唑-3(5H)-硫酮。

多巴胺- β -羟化酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及：(a) 化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物，所述化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物可用作多巴胺- β -羟化酶抑制剂；(b) 包含此类化合物、盐或溶剂合物的药物组合物；(c) 此类化合物、盐或溶剂合物在疗法中的用途；以及(d) 使用此类化合物、盐或溶剂合物进行治疗的治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 酶多巴胺- β -羟化酶 (DBH) (也称为多巴胺 β -单加氧酶) 在外周和中枢神经系统 (CNS) 两者中均表达。DBH催化多巴胺 (DA) 的特异性羟基化以产生去甲肾上腺素 (norepinephrine), 也称为去甲肾上腺素 (noradrenaline) (NA)。因此, DBH的抑制剂能够抑制NA的生物合成, 从而限制其浓度且增加DA水平。

[0004] 近年来, 对开发DBH抑制剂的兴趣集中于以下假设: 抑制这种酶可在患有心血管病症 (如高血压或慢性心力衰竭) 的患者中提供显著临床改善。使用DBH抑制剂的原理为基于其抑制NA的生物合成的能力, 这经由DA的酶促羟基化实现。经由抑制DBH来减少NA的生物合成可直接抑制交感神经功能, 交感神经功能的活化为郁血性心力衰竭的主要临床表现 (Parmley, W.W., Clin. Cardiol., 18:440-445, 1995)。郁血性心力衰竭患者具有升高的血浆去甲肾上腺素浓度 (Levine, T.B. 等人, Am. J. Cardiol., 49:1659-1666, 1982)、增加的中枢交感神经外流 (Leimbach, W.N. 等人, Circulation, 73:913-919, 1986) 和增强的心肾去甲肾上腺素溢出 (Hasking, G.J. 等人, Circulation, 73:615-621, 1966)。心肌膜长期且过量暴露于去甲肾上腺素中可导致心脏 β_1 -肾上腺受体下调, 从而重塑左心室、心率失常以及坏死, 其均能减小心脏的功能完整性。具有去甲肾上腺素的高血浆浓度的郁血性心力衰竭患者也具有最不利的长期预后 (Cohn, J.N. 等人, N. Engl. J. Med., 311:819-823, 1984)。更重要的是观察到, 血浆去甲肾上腺素浓度已经在无明显心力衰竭的无症状患者中升高且能够预测接着发生的死亡率和发病率 (Benedict, C.R. 等人, Circulation, 94:690-697, 1996)。因此, 活化的交感神经驱动并非仅为郁血性心力衰竭的临床标志物, 也可促进疾病的进行性恶化。

[0005] DBH抑制剂如果穿过血脑障壁 (BBB), 则也可在CNS中展现活性。

[0006] 迄今为止, 文献中已经报告了若干DBH抑制剂。发现早期的第一代和第二代实施例 (如双硫仑 (Goldstein, M. 等人, Life Sci., 3:763, 1964) 和二乙基二硫代氨基甲酸酯 (Lippmann, W. 等人, Biochem. Pharmacol., 18:2507, 1969) 或镰刀菌酸 (Hidaka, H. Nature, 231, 1971) 和芳香族或烷基硫脲 (Johnson, G.A. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 171:80, 1970)) 具有低功效, 展现对DBH的较差选择性, 并且引起毒性副作用。然而, 发现第三代DBH抑制剂具有更大功效, 例如像内匹司他 (RS-25560-197, IC_{50} 9nM) (Stanley, W.C. 等人, Br. J. Pharmacol., 121:1803-1809, 1997), 其被研发用于早期临床试验。虽然其最初为外周适应症 (高血压和郁血性心力衰竭) 而研发, 但重要的发现为发现内匹司他穿过BBB, 并且从而能够引起中枢以及外周效应。

[0007] 内匹司他及其类似物公开于W095/29165中。此外, W0 2004/033447和W0 2008/136695公开具有高功效和显著降低的脑通路的DBH抑制剂, 从而产生强效且外周选择性的D

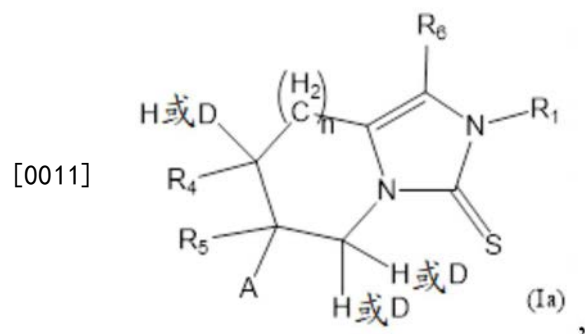
βH抑制剂。然而,这些化合物也难以合成,在合成途径中需要许多步骤,从而使得其制造起来昂贵。特别地,WO 2008/136695中公开的强效化合物为微溶的且当与高脂肪食物一起施用时代现提高的暴露水平。Beliaev,A.等人在Current Enzyme Inhibition,5,27-43,2009中给出了DBH的机制、底物和抑制剂的综述。

[0008] WO2018/056854和WO2018/056855公开可用于治疗通过抑制CNS内的DBH得以改善的疾患的DBH抑制剂。与本发明的式Ia化合物相比,WO2018/056854和WO2018/056855的化合物在位置R₆具有不同取代基。另外,WO2018/056854的实施例80的步骤3和WO2018/056855的实施例3的步骤3的子标题错误地公开化学名称(S)-1-苄基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮而不是实际化合物名称(S)-1-丁基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮(添加强调)。

[0009] 因此,对于强效、无毒且外周选择性的DBH抑制剂仍存在未满足的临床要求,所述抑制剂可用于治疗某些心血管病症。具有与内匹司他相似或甚至更高功效但没有CNS作用(即不能有效地穿过BBB)、但在外周中显示长滞留时间以提供DBH抑制的长持续时间的DBH抑制剂将提供对现有技术中迄今为止描述的所有DBH抑制剂化合物的显著改善。另外,此类化合物将优选可口服生物利用,高度可溶且合成起来更容易且更便宜。

发明内容

[0010] 本发明提供式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



[0012] 其中:

[0013] R₁为氢、C₁-C₆烷基、部分或完全氘化C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基;

[0014] R₄为氢或C₁-C₃烷基;

[0015] R₅为氢;

[0016] 或R₄和R₅与它们所连接的碳原子一起组合形成环丙基环;

[0017] R₆为-COOH、-CHO或-(CH₂)_m-X,

[0018] 其中:

[0019] m为1、2或3,并且-(CH₂)_m-内的一个-CH₂-部分可任选地被  置换;

[0020] X为羟基、C₁-C₃烷氧基、氰基、-N=CH(NHCN)(NH₂)、-NH-C(吡咯烷-1-基)=NCN、任选地被一个甲基取代的5或6元杂芳基、苯基、-SO₂-R₇、-NR₈R₉、

[0021] -CO₂R₁₀、-CH(CO₂R₁₀)₂、-CONR₁₁R₁₂或-NR₁₃COR₁₄;

[0022] 其中:

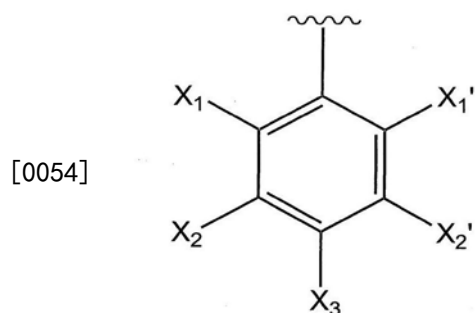
[0023] R₇为C₁-C₃烷基;

- [0024] R₈为氢或C₁-C₃烷基；
- [0025] R₉为氢，
- [0026] C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：羟基、甲基磺酰基、C₃-C₆环烷基、苯基、5或6元杂环基以及任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基，
- [0027] C₃-C₆环烷基，
- [0028] 5或6元杂芳基，或
- [0029] 任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基；
- [0030] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成
- [0031] 5或6元N-杂环基，所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代，或
- [0032] 9或10元杂螺环基；
- [0033] R₁₀为氢或C₁-C₃烷基；
- [0034] R₁₁为氢或C₁-C₃烷基；
- [0035] R₁₂为氢，
- [0036] C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、甲基磺酰基、C₁-C₂烷氧基、二甲基氨基、C₃-C₆环烷基、苯基、任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基以及任选地被一个t-Boc基团或被一个或两个氟取代基取代的5或6元杂环基，
- [0037] C₃-C₆环烷基，所述C₃-C₆环烷基任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、羟基甲基以及氧代基，
- [0038] 氰基，
- [0039] 甲基磺酰基，
- [0040] CH₂COO (C₁-C₃烷基)，
- [0041] 任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基，
- [0042] 任选地被一个或两个选自氧代基和甲基的取代基取代的4、5或6元杂环基，
- [0043] CH₂CH (NH₂) (COOH)，或
- [0044] CH (CH₃) CONH₂；
- [0045] 或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成
- [0046] 5或6元N-杂环基，所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自单氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、氰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟、甲基和氧代基的取代基取代，或任选地稠合至可被一个或两个甲基取代基取代的环丙基环，或
- [0047] 9或10元杂螺环基；
- [0048] R₁₃为氢或C₁-C₃烷基；
- [0049] R₁₄为C₁-C₄烷基，所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：羟基、甲基磺酰基、C₃-C₆环烷基以及苯基，
- [0050] C₃-C₆环烷基，

[0051] 5或6元杂芳基,或

[0052] 任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基;

[0053] A为C₅-C₇环烷基、呋喃基、苯硫基、甲基苯硫基或



[0055] 其中:

[0056] X₁为氢、卤基或甲基;

[0057] X_{1'}为氢或卤基;

[0058] X₂为氢、卤基或甲基;

[0059] X_{2'}为氢或卤基;

[0060] X₃为氢或氟;

[0061] n为0或1,并且当n为0时,单键连结在n为1时CH₂部分将连接的碳原子。

[0062] 本发明还涉及如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于疗法中。

[0063] 本发明还涉及如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于治疗通过抑制CNS外的DBH而得以改善的疾患。

[0064] 本发明还涉及如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于制造用于治疗通过抑制CNS外的DBH而得以改善的疾患的药剂。

[0065] 本发明还涉及一种用于治疗或预防通过抑制CNS外的DBH而得以改善的疾患的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0066] 本发明还涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含(i)治疗有效量的如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;以及(ii)药学上可接受的赋形剂。

[0067] 本发明还涉及如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,条件为不包括化合物(S)-1-苄基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮。

[0068] 某些式Ia化合物可以互变异构体存在。如果存在互变异构体,则如本发明中包括涵盖每一互变异构体形式以及其混合物。本说明书中对式Ia化合物的一种特定互变异构体的任何提及应理解为涵盖每种互变异构体形式以及任何比率的其任何混合物。这同样适用于本文所述的式Ia化合物的更具体实施方案的互变异构体,例如但不限于下文所述式Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii以及Ij化合物的互变异构体以及下文实验部分中所述的具体实施例的互变异构体。

具体实施方式

[0069] A. 定义

[0070] “C₁-C₆烷基”意指具有1至6个碳原子的单价未取代的饱和直链或支链烃基团。“C₁-C₂烷基”、“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₄烷基”以及“C₁-C₅烷基”具有类似含义。

[0071] “部分或完全氘化C₁-C₆烷基”意指C₁-C₆烷基,其中一些或全部氢原子被氘置换。

[0072] “C₃-C₆”环烷基意指具有3至6个碳原子的单价未取代的饱和环状烃基团。“C₅-C₇”环烷基具有类似含义。

[0073] “C₁-C₃”烷氧基意指具有1至3个碳原子的单价未取代的饱和直链或支链烃,其经由单一氧原子连接至式Ia化合物的其余部分。“C₁-C₂烷氧基”具有类似含义。

[0074] “5或6元杂芳基”意指环中具有总共5个原子的单环芳香族基团,其中那些原子中的1至4个各自独立地选自N、O和S;或环中具有总共6个原子的单环芳香族基团,其中那些原子中的1至3个为N。5元杂芳基包括吡咯基(pyrrolyl)(也称为唑基(azolyl))、呋喃基、噻吩基(thienyl)(也称为苯硫基(thiophenyl))、吡唑基(也称为1H-吡唑基和1,2-二唑基)、咪唑基、噁唑基(也称为1,3-噁唑基)、异噁唑基(也称为1,2-噁唑基)、噻唑基(也称为1,3-噻唑基)、异噻唑基(也称为1,2-噻唑基)、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噁三唑基以及噻三唑基。6元杂芳基包括吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基以及三嗪基。

[0075] “4、5或6元杂环基”意指环中具有总共4个原子的饱和单环基团,其中那些原子中的1个为选自N、O和S;或环中具有总共5个原子的饱和单环基团,其中那些原子中的1或2个各自独立地选自N、O和S;或环中具有总共6个原子的饱和单环基团,其中那些原子中的1或2个各自独立地选自N、O和S。4元杂环基包括氮杂环丁烷、氧杂环丁烷以及硫杂环丁烷。5元杂环基包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基(tetrahydrothienyl)(也称为四氢苯硫基(terahydrothiophenyl))、咪唑烷基、吡唑烷基、二氧戊环基、二硫戊环基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基以及异噻唑烷基。6元杂环基包括哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、吗啉基以及硫代吗啉基。

[0076] “5或6元N-杂环基”意指环中具有总共5个原子的饱和单环基团,其中那些原子中的1个为N且那些原子中的另一者任选地选自N、O和S;或环中具有总共6个原子的饱和单环基团,其中那些原子中1个为N且那些原子中的另一者任选地独立地选自N、O和S。5元N-杂环基包括吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基以及异噻唑烷基。6元N-杂环基包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基以及硫代吗啉基。

[0077] “9或10元杂螺环基”意指在两个环中具有总共9个原子的饱和螺环基团,其中那些原子中的1至4个各自独立地选自N、O和S;或在两个环中具有总共10个原子的饱和螺环基团,其中那些原子中的1至5个各自独立地选自N、O和S。9元杂螺环基包括2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基。10元杂螺环基包括2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基以及1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基。

[0078] “氧代基”意指氧代基基团,并且可描绘为=O。

[0079] “卤基”意指氟(其可描绘为-F)、氯(其可描绘为-Cl)、溴(其可描绘为-Br)或碘(其可描绘为-I)基团。

[0080] “酰氨基”意指-CONH₂。

[0081] “t-Boc”意指叔丁基氧基羰基。

[0082] “药学上可接受的盐”意指诸如关于盐形成在标准文本中描述的那些的盐,参见例如:P.Stahl等人,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use (VCHA/Wiley-VCH,2002),或S.M.Berge等人,“Pharmaceutical Salts”(1977) Journal of Pharmaceutical Sciences,66,1-19。

[0083] “药学上可接受的溶剂合物”意指包含本发明化合物以及一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如水或乙醇)的分子复合物。在所述溶剂为水时,可采用术语“水合物”。药学上可接受的溶剂合物包括水合物和其他溶剂合物,其中结晶的溶剂可被同位素取代,例如,D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

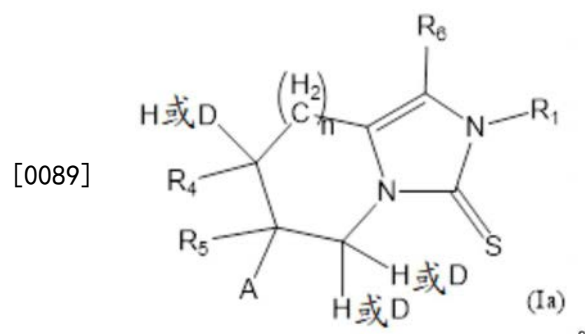
[0084] “药学上可接受的赋形剂”意指除本发明化合物或其他已知药理学活性组分外的任何成分。赋形剂的选择在很大程度上取决于诸如特定施用模式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响以及剂型的性质等因素。

[0085] “疗法(therapy)”、“治疗(treatment)”和(treating)包括疾患、疾病或病症的预防性和治愈性治疗。它还包括减缓、中断、控制或停止疾患、疾病或病症的进展。它还包括预防、治愈、减缓、中断、控制或停止疾患、疾病或病症的症状。

[0086] 所公开的实施方案的其他变化可由实践所要求保护的本发明的本领域的技术人员从本公开以及所附权利要求的研究来理解并实现。在权利要求中,词语“包含”并不排除其他要素或步骤,并且不定冠词“一个/种(a/an)”不排除复数个。在相互不同的从属权利要求中记载某些措施的事实并不表示这些措施的组合不能有利地使用。

[0087] B. 化合物

[0088] 本发明提供如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:

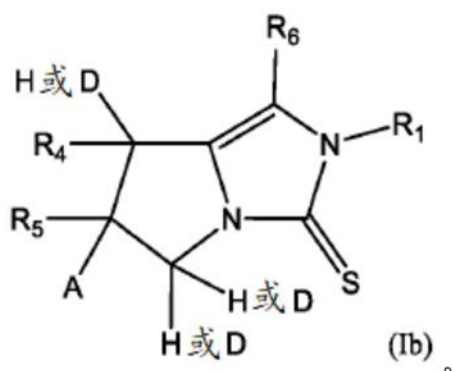


[0090] 本发明也提供如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,条件为不包括化合物(S)-1-苄基-6-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮。

[0091] B0. 核心结构

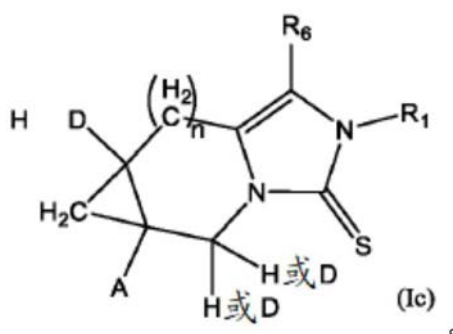
[0092] 在式Ia的一些实施方案中,n为0且单键连结在n为1时CH₂部分将连接的碳原子,以形成式Ib的结构

[0093]



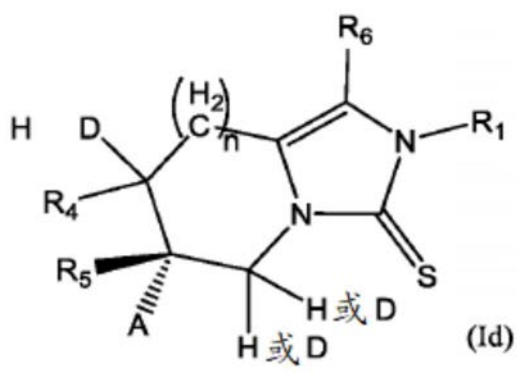
[0094] 在式Ia的一些实施方案中, R₄和R₅与它们所连接的碳原子一起组合形成式Ic的结构:

[0095]



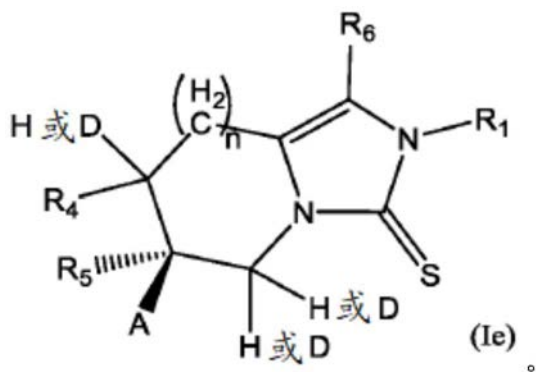
[0096] 在一些实施方案中, 式Ia化合物的超过50%、优选超过90%、更优选超过95%且甚至更优选超过99%的取代基R₅和A具有式Id的立体化学构型

[0097]



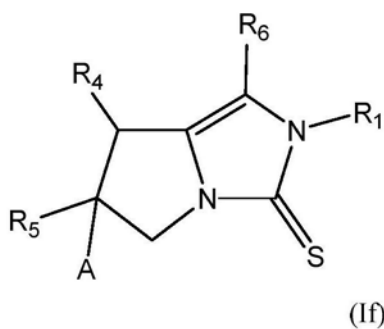
[0098] 在一些实施方案中, 式Ia化合物的超过50%、优选超过90%、更优选超过95%且甚至更优选超过99%的取代基R₅和A具有式Ie的立体化学构型

[0099]



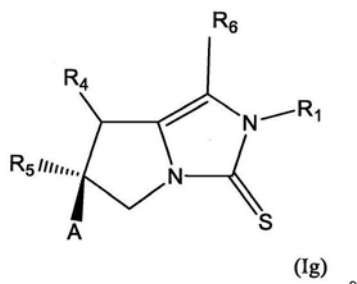
[0100] 式Ia的优选实施方案包括式If化合物。

[0101]



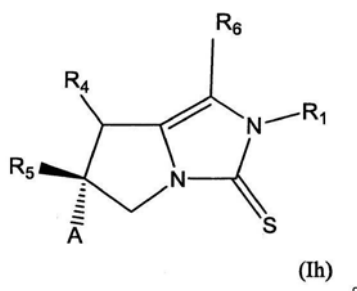
[0102] 在式If的一些特别优选的实施方案中,式If化合物的超过50%、优选超过90%、更优选超过95%且甚至更优选超过99%的取代基R₅和A具有式Ig的立体化学构型

[0103]



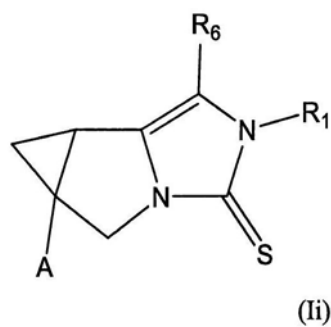
[0104] 在式If的其他更特别优选的实施方案中,式If化合物的超过50%、优选超过90%、更优选超过95%且甚至更优选超过99%的取代基R₅和A具有式Ih的立体化学构型

[0105]



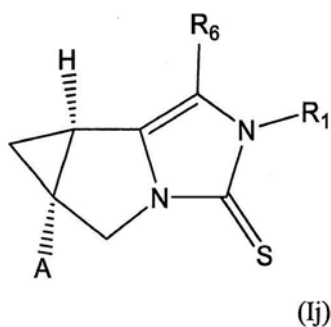
[0106] 式Ia的更优选实施方案包括式Ii化合物。

[0107]



[0108] 在式Ii的一些特别优选的实施方案中,超过50%、优选超过90%、更优选超过95%且甚至更优选超过99%具有式Ij的立体化学构型。

[0109]

[0110] B1. 取代基 R_1 [0111] R_1 选自由以下组成的组: 氢、 C_1 - C_6 烷基、部分或完全氘化 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。[0112] R_1 优选选自由以下组成的组: 氢、 C_1 - C_6 烷基和部分或完全氘化 C_1 - C_6 烷基。[0113] 在一些实施方案中, R_1 为氢。[0114] 在一些实施方案中, R_1 为 C_1 - C_6 烷基。[0115] 在一些实施方案中, R_1 为部分氘化 C_1 - C_6 烷基。[0116] 在一些实施方案中, R_1 为完全氘化 C_1 - C_6 烷基。[0117] 在一些实施方案中, R_1 为 C_3 - C_6 环烷基。[0118] R_1 优选选自由以下组成的组: 氢、甲基、d3-甲基、丙基以及环丙基。[0119] R_1 更优选选自由以下组成的组: 氢、甲基和d3-甲基。[0120] 在一些实施方案中, R_1 优选为氢。[0121] 在一些实施方案中, R_1 优选为甲基。[0122] 在一些实施方案中, R_1 优选为d3-甲基。[0123] R_1 最优选为氢或甲基。[0124] B2. 取代基 R_4 (当不与 R_5 组合时)[0125] R_4 选自由以下组成的组: 氢以及 C_1 - C_3 烷基。[0126] 在一些实施方案中, R_4 为氢。[0127] 在一些实施方案中, R_4 为 C_1 - C_3 烷基。[0128] R_4 优选选自由以下组成的组: 氢和甲基。[0129] 在一些实施方案中, R_4 优选为氢。[0130] 在一些实施方案中, R_4 优选为甲基。[0131] R_4 最优选为氢。[0132] B3. 取代基 R_5 (当不与 R_4 组合时)[0133] R_5 为氢。[0134] B4. 取代基 R_6 [0135] R_6 选自由以下组成的组: $-COOH$ 、 $-CHO$ 或 $-(CH_2)_m-X$,

[0136] 其中:

[0137] m 为1、2或3, 并且 $-(CH_2)_m$ -内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换;[0138] X 为羟基、 C_1 - C_3 烷氧基、氰基、 $-N=CH(NHCN)(NH_2)$ 、 $-NH-C$ (吡咯烷-1-基) $=NCN$ 、任选地被一个甲基取代的5或6元杂芳基、苯基、 $-SO_2-R_7$ 、 $-NR_8R_9$ 、[0139] $-CO_2R_{10}$ 、 $-CH(CO_2R_{10})_2$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 或 $-NR_{13}COR_{14}$;

- [0140] 其中：
- [0141] R_7 为 C_1 - C_3 烷基；
- [0142] R_8 为氢或 C_1 - C_3 烷基；
- [0143] R_9 为氢，
- [0144] C_1 - C_4 烷基，所述 C_1 - C_4 烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：羟基、甲基磺酰基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基、5或6元杂环基以及任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基，
- [0145] C_3 - C_6 环烷基，
- [0146] 5或6元杂芳基，或
- [0147] 任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基；
- [0148] 或 R_8 和 R_9 与它们所连接的N原子一起组合形成
- [0149] 5或6元N-杂环基，所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代，或
- [0150] 9或10元杂螺环基；
- [0151] R_{10} 为氢或 C_1 - C_3 烷基；
- [0152] R_{11} 为氢或 C_1 - C_3 烷基；
- [0153] R_{12} 为氢，
- [0154] C_1 - C_4 烷基，所述 C_1 - C_4 烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、甲基磺酰基、 C_1 - C_2 烷氧基、二甲基氨基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基、任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基以及任选地被一个t-Boc基团或被一个或两个氟取代基取代的5或6元杂环基，
- [0155] C_3 - C_6 环烷基，所述 C_3 - C_6 环烷基任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代：氰基、羟基、羟基甲基以及氧代基，
- [0156] 氰基，
- [0157] 甲基磺酰基，
- [0158] CH_2COO (C_1 - C_3 烷基)，
- [0159] 任选地被一个甲基取代基取代的5或6元杂芳基，
- [0160] 任选地被一个或两个选自氧代基和甲基的取代基取代的4、5或6元杂环基，
- [0161] $CH_2CH(NH_2)(COOH)$ ，或
- [0162] $CH(CH_3)CONH_2$ ；
- [0163] 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们所连接的N原子一起组合形成
- [0164] 5或6元N-杂环基，所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自单氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、氰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟、甲基和氧代基的取代基取代，或任选地稠合至可被一个或两个甲基取代基取代的环丙基环，或
- [0165] 9或10元杂螺环基；
- [0166] R_{13} 为氢或 C_1 - C_3 烷基；
- [0167] R_{14} 为 C_1 - C_4 烷基，所述 C_1 - C_4 烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下

组成的组的取代基取代:羟基、甲基磺酰基、C₃-C₆环烷基以及苯基,

[0168] C₃-C₆环烷基,

[0169] 5或6元杂芳基,或

[0170] 任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基。

[0171] 在一个实施方案中,R₆为如上文所定义,条件为R₉可不为5或6元杂环基。

[0172] 在另一实施方案中,R₆为-COOH、-CHO或-(CH₂)_m-X,

[0173] 其中:

[0174] m为1、2或3,并且-(CH₂)_m-内的一个-CH₂-部分可任选地被  置换;

[0175] X为羟基、C₁-C₃烷氧基、氰基、-N=CH (NHCN) (NH₂)、-NH-C (吡咯烷-1-基) =NCN、任选地被一个甲基取代的5或6元杂芳基、苯基、-SO₂-R₇、-NR₈R₉、

[0176] -CO₂R₁₀、-CH (CO₂R₁₀)₂、-CONR₁₁R₁₂或-NR₁₃COR₁₄;

[0177] 其中:

[0178] R₇为C₁-C₃烷基;

[0179] R₈为氢或C₁-C₃烷基;

[0180] R₉为氢,

[0181] C₁-C₄烷基,所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代:羟基、甲基磺酰基、C₃-C₆环烷基以及苯基,

[0182] C₃-C₆环烷基,

[0183] 5或6元杂芳基,或

[0184] 任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基;

[0185] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成

[0186] 5或6元N-杂环基,所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代,或

[0187] 9或10元杂螺环基;

[0188] R₁₀为氢或C₁-C₃烷基;

[0189] R₁₁为氢或C₁-C₃烷基;

[0190] R₁₂为氢,

[0191] C₁-C₄烷基,所述C₁-C₄烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代:氰基、羟基、甲基磺酰基、C₁-C₂烷氧基、二甲基氨基、C₃-C₆环烷基、苯基、5或6元杂芳基以及任选地被一个t-Boc基团或被一个或两个氟取代基取代的5或6元杂环基,

[0192] C₃-C₆环烷基,所述C₃-C₆环烷基任选地被一个选自由以下组成的组的取代基取代:氰基、羟基、羟基甲基以及氧代基,

[0193] 氰基,

[0194] 甲基磺酰基,

[0195] CH₂COO (C₁-C₃烷基),

[0196] 5或6元杂芳基,

- [0197] 任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基，
- [0198] $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{COOH})$ ，或
- [0199] $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ ；
- [0200] 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们所连接的N原子一起组合形成
- [0201] 5或6元N-杂环基，所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代，或
- [0202] 9或10元杂螺环基；
- [0203] R_{13} 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；
- [0204] R_{14} 为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基任选地被至多三个氟取代基或被一个选自由以下组成的组的取代基取代：羟基、甲基磺酰基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基以及苯基，
- [0205] $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基，
- [0206] 5或6元杂芳基，或
- [0207] 任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基。
- [0208] 在一些实施方案中， R_6 为 $-\text{COOH}$ 。
- [0209] 在一些实施方案中， R_6 为 $-\text{CHO}$ 。
- [0210] 在一些实施方案中， R_6 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 和 X 如上文所定义。
- [0211] R_6 优选为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 和 X 如上文所定义。
- [0212] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-\text{CH}_2\text{-X}$ ，其中 X 如上文所定义。
- [0213] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-X}$ ，其中 X 如上文所定义。
- [0214] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-X}$ ，其中 X 如上文所定义。
- [0215] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 为1、2或3，并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2$ -部分由置换且 X 如上文所定义。
- [0216] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 为1、2或3，并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2$ -部分可任选地被置换且 X 为羟基。
- [0217] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 为1、2或3，并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2$ -部分可任选地被置换且 X 为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基。
- [0218] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 为1、2或3，并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2$ -部分可任选地被置换且 X 为氰基。
- [0219] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 为1、2或3，并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2$ -部分可任选地被置换且 X 为 $-\text{N}=\text{CH}(\text{NHCN})(\text{NH}_2)$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{吡咯烷-1-基})=\text{NCN}$ 。
- [0220] 在一些优选实施方案中， R_6 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ，其中 m 为1、2或3，并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2$ -部分可任选地被置换且 X 为任选地被一个甲基取代的5或6元杂芳基。

[0221] 在一些优选实施方案中, R_6 为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为苯基。

[0222] 在一些优选实施方案中, R_6 为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为 $-SO_2-R_7$, 其中 R_7 如上文所定义。

[0223] 在一些优选实施方案中, R_6 为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为 $-NR_8R_9$, 其中 R_8 和 R_9 如上文所定义。

[0224] 在一些优选实施方案中, R_6 为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为 $-CO_2R_{10}$, 其中 R_{10} 如上文所定义。

[0225] 在一些优选实施方案中, R_6 为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为 $-CH(CO_2R_{10})_2$, 其中 R_{10} 如上文所定义。

[0226] 在一些优选实施方案中, R_6 为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为 $-CONR_{11}R_{12}$, 其中 R_{11} 和 R_{12} 如上文所定义。

[0227] 在一些优选实施方案中, R_6 为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为 $-NR_{13}COR_{14}$, 其中 R_{13} 和 R_{14} 如上文所定义。

[0228] R_6 优选为 $-(CH_2)_m-X$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为羟基、乙氧基、氰基、 $-N=C(NHCN)(NH_2)$ 、 $-NH-C$ (吡咯烷-1-基) $=NCN$ 、1-甲基咪唑-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、 $-SO_2-R_7$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-COOR_{10}$ 、 $-CH(COOR_{10})_2$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 或 $-NR_{13}COR_{14}$;

[0229] 其中:

[0230] R_7 为甲基;

[0231] R_8 为氢或甲基;

[0232] R_9 为氢、甲基、环丙基甲基、苄基、2-羟基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃-3-基、(四氢呋喃-2-基)甲基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、四氢吡喃-3-基、环己基、(吡啶-2-基)甲基或(1-甲基吡啶-4-基)甲基;

[0233] 或 R_8 和 R_9 与它们所连接的 N 原子一起组合形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基或吗啉基;

[0234] R_{10} 为氢、甲基或乙基;

[0235] R_{11} 为氢或甲基;

[0236] R_{12} 为氢、甲基、氰基甲基、环丙基甲基、苄基、(吡啶-2-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、(N-t-Boc-吡咯烷-2-基)甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基

乙基、1-环己基乙基、2-(吡啶-2-基)乙基、2-(1H-吡唑-1-基)乙基、2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基、丙基、异丙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(吗啉-1-基)丙基、丁基、环丙基、1-氰基环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基环戊基、2-羟基甲基环戊基、2-氧代环戊基、环己基、2-羟基环己基、4-羟基环己基、氰基、甲基磺酰基、CH₂COOEt、四氢呋喃-3-基、2-氧代四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、CH₂CH(NH₂)(COOH)、CH(CH₃)CONH₂、噁唑-2-基、(吡嗪-2-基)甲基、氧杂环丁烷-3-基、(四氢呋喃-2-基)甲基、(1-甲基吡唑-4-基)甲基、噻唑-2-基、2-氧代吡咯烷-3-基、2-氰基环戊基、异噁唑-4-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、(四氢吡喃-4-基)甲基、2-氧代哌啶-3-基、1-甲基吡唑-4-基、异噻唑-4-基、1-甲基-2-氧代哌啶-5-基、1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基、1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基或1-甲基-2-氧代吡咯烷-4-基；

[0237] 或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、2-羟基甲基-吡咯烷基、2-甲氧基甲基-吡咯烷基、2-三氟甲基-吡咯烷基、3-(氟甲基)吡咯烷基、3-甲基磺酰基-吡咯烷基、N,N-二甲基吡咯烷基-3-甲酰胺、异噁唑烷-2-基、哌啶基、3-羟基-哌啶基、4-羟基-哌啶基、4-甲基-哌啶基、4-羟基甲基-哌啶基、4-酰氨基-哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基、N,N-二甲基哌啶基-4-甲酰胺、N4-甲基-哌嗪基、N4-(N,N-二甲基)乙酰胺-哌嗪基、N4-(吡啶-2-基)哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、4-甲基-3-氧代哌嗪基、2-氰基吡咯烷基、3-氰基吡咯烷基、3-氟甲基吡咯烷基或3-(N,N-二甲基乙酰胺)吡咯烷基；

[0238] R₁₃为氢或甲基；且

[0239] R₁₄为环丙基、环戊基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或吡啶-3-基。

[0240] R₆优选为-(CH₂)_m-X，其中m为1、2或3，并且-(CH₂)_m-内的一个-CH₂-部分可任选地被



置换且X为羟基、乙氧基、氰基、-N=C(NHCN)(NH₂)、1-甲基咪唑-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、-SO₂-R₇、-NR₈R₉、-COOR₁₀、-CH(COOR₁₀)₂、-CONR₁₁R₁₂或-NR₁₃COR₁₄；

[0241] 其中：

[0242] R₇为甲基；

[0243] R₈为氢或甲基；

[0244] R₉为氢、甲基、环丙基甲基、苄基、2-羟基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃-3-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、四氢吡喃-3-基、环己基、(吡啶-2-基)甲基或(1-甲基吡唑-4-基)甲基；

[0245] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基或吗啉基；

[0246] R₁₀为氢、甲基或乙基；

[0247] R₁₁为氢或甲基；

[0248] R₁₂为氢、甲基、氰基甲基、环丙基甲基、苄基、(吡啶-2-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、

(N-t-Boc-吡咯烷-2-基) 甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、2-(吡啶-2-基) 乙基、2-(1H-吡唑-1-基) 乙基、2-(4,4-二氟哌啶-1-基) 乙基、丙基、异丙基、3-(N,N-二甲基氨基) 丙基、3-(吗啉-1-基) 丙基、丁基、环丙基、1-氰基环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基环戊基、2-羟基甲基环戊基、2-氧代环戊基、环己基、2-羟基环己基、4-羟基环己基、氰基、甲基磺酰基、CH₂COOEt、四氢呋喃-3-基、2-氧代四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、(1,1-二氧桥) 四氢噻喃-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、CH₂CH(NH₂)(COOH)、CH(CH₃)CONH₂、噁唑-2-基、(吡嗪-2-基) 甲基、氧杂环丁烷-3-基、(四氢呋喃-2-基) 甲基、(1-甲基吡唑-4-基) 甲基、噻唑-2-基、2-氧代吡咯烷-3-基、2-氰基环戊基、异噁唑-4-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、(四氢吡喃-4-基) 甲基、2-氧代哌啶-3-基、1-甲基吡唑-4-基、异噻唑-4-基、1-甲基-2-氧代哌啶-5-基、1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基或1-甲基-2-氧代吡咯烷-4-基；

[0249] 或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、2-羟基甲基-吡咯烷基、2-甲氧基甲基-吡咯烷基、2-三氟甲基-吡咯烷基、3-甲基磺酰基-吡咯烷基、哌啶基、3-羟基-哌啶基、4-羟基-哌啶基、4-甲基-哌啶基、4-羟基甲基-哌啶基、4-酰氨基-哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基、N4-甲基-哌嗪基、N4-(N,N-二甲基) 乙酰胺-哌嗪基、N4-(吡啶-2-基) 哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、4-甲基-3-氧代哌嗪基、2-氰基吡咯烷基、3-氰基吡咯烷基、3-氟甲基吡咯烷基或3-(N,N-二甲基乙酰胺) 吡咯烷基；

[0250] R₁₃为氢或甲基；且

[0251] R₁₄为环丙基、环戊基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或吡啶-3-基。

[0252] R₆优选为-(CH₂)_m-X，其中m为1、2或3，并且-(CH₂)_m-内的一个-CH₂-部分可任选地被



置换且X为羟基、乙氧基、氰基、-N=C(NHCN)(NH₂)、1-甲基咪唑-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、-SO₂-R₇、-NR₈R₉、-COOR₁₀、-CH(COOR₁₀)₂、-CONR₁₁R₁₂或-NR₁₃COR₁₄；

[0253] 其中：

[0254] R₇为甲基；

[0255] R₈为氢或甲基；

[0256] R₉为氢、甲基、环丙基甲基、苄基、2-羟基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃-3-基、(1,1-二氧桥) 四氢噻喃-4-基、吡啶-2-基或吡啶-3-基；

[0257] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基或吗啉基；

[0258] R₁₀为氢、甲基或乙基；

[0259] R₁₁为氢或甲基；

[0260] R₁₂为氢、甲基、氰基甲基、环丙基甲基、苄基、(吡啶-2-基) 甲基、(吡啶-3-基) 甲基、(N-t-Boc-吡咯烷-2-基) 甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、2-(吡啶-2-基) 乙基、2-(1H-吡唑-1-基) 乙基、2-(4,4-二氟哌啶-1-

基)乙基、丙基、异丙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(吗啉-1-基)丙基、丁基、环丙基、1-氰基环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基环戊基、2-羟基甲基环戊基、2-氧代环戊基、环己基、2-羟基环己基、4-羟基环己基、氰基、甲基磺酰基、CH₂COOEt、四氢呋喃-3-基、2-氧代四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、CH₂CH(NH₂)(COOH)或CH(CH₃)CONH₂;

[0261] 或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、2-羟基甲基-吡咯烷基、2-甲氧基甲基-吡咯烷基、2-三氟甲基-吡咯烷基、3-甲基磺酰基-吡咯烷基、哌啶基、3-羟基-哌啶基、4-羟基-哌啶基、4-甲基-哌啶基、4-羟基甲基-哌啶基、4-酰氨基-哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基、N4-甲基-哌嗪基、N4-(N,N-二甲基)乙酰胺-哌嗪基、N4-(吡啶-2-基)哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基或1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基;

[0262] R₁₃为氢或甲基;且

[0263] R₁₄为环丙基、环戊基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或吡啶-3-基。

[0264] R₆优选为-(CH₂)_m-X,其中m为1或2且X为-NR₈R₉或-CONR₁₁R₁₂;

[0265] 其中:

[0266] R₈为氢或甲基;

[0267] R₉为任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基;

[0268] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成5或6元N-杂环基,所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代;

[0269] R₁₁为氢或甲基;

[0270] R₁₂为任选地被一个或两个选自氧代基和甲基的取代基取代的4、5或6元杂环基;

[0271] 或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成5或6元N-杂环基,所述5或6元N-杂环基任选地被一个选自单氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、氰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟、甲基和氧代基的取代基取代。

[0272] R₆最优选为-(CH₂)_m-X,其中m为2或3,并且X为-NR₈R₉;

[0273] 其中:

[0274] R₈为氢;且

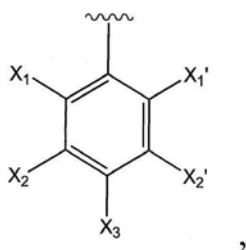
[0275] R₉为5或6元杂环基;

[0276] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成5或6元N-杂环基。

[0277] B5.取代基A

[0278] A选自由以下组成的组:C₅-C₇环烷基、呋喃基、苯硫基、甲基苯硫基以及

[0279]

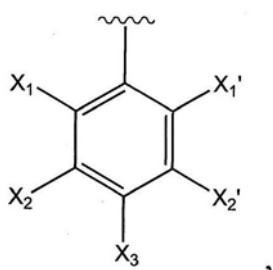


[0280] 其中：

[0281] X_1 为氢、卤基或甲基；[0282] X_1' 为氢或卤基；[0283] X_2 为氢、卤基或甲基；[0284] X_2' 为氢或卤基；且[0285] X_3 为氢或氟。

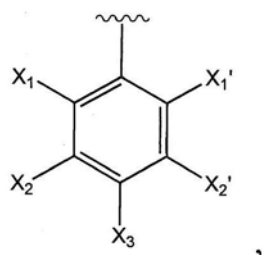
[0286] 优选地，A为

[0287]

[0288] 其中 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 以及 X_3 如上文所定义。

[0289] 更优选地，A为

[0290]

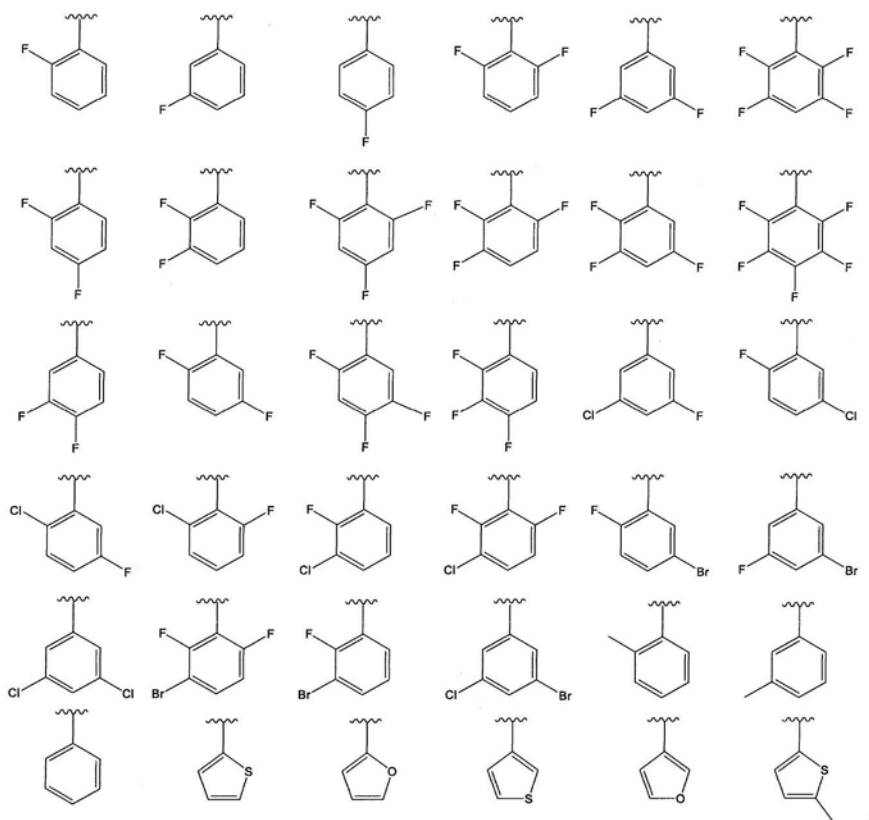


[0291] 其中：

[0292] X_1 为氢、氟或氯；[0293] X_1' 为氢、氟或氯；[0294] X_2 为氢、氟、氯或溴；[0295] X_2' 为氢、氟、氯或溴；且[0296] X_3 为氢或氟。[0297] 在一个优选实施方案中，并非所有 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 以及 X_3 均为氢。

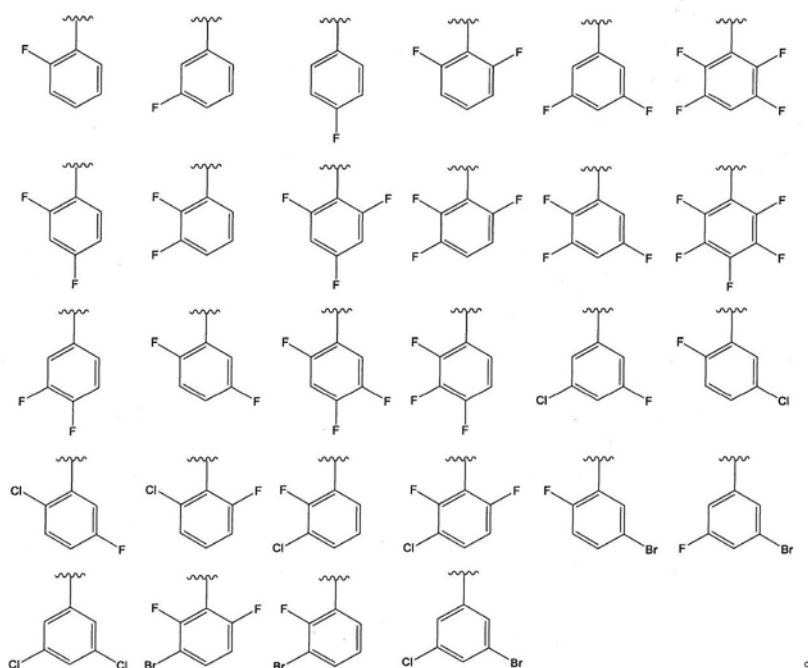
[0298] 优选地，A选自由以下组成的组

[0299]



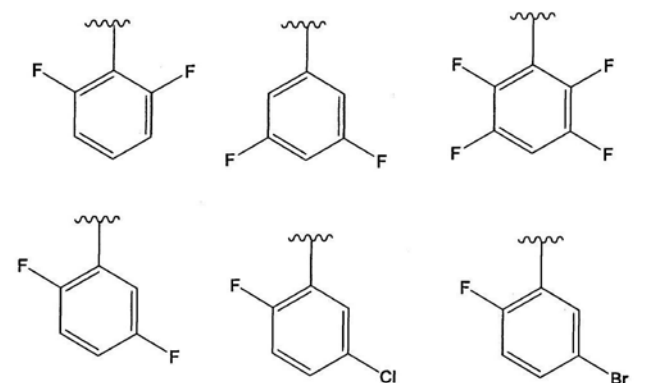
[0300] 更优选地,A选自由以下组成的组

[0301]

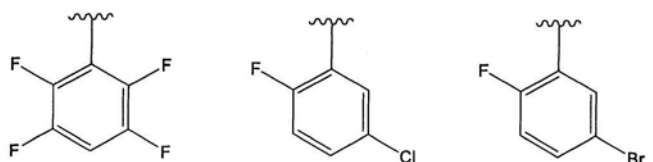


[0302] 甚至更优选地,A选自由以下组成的组

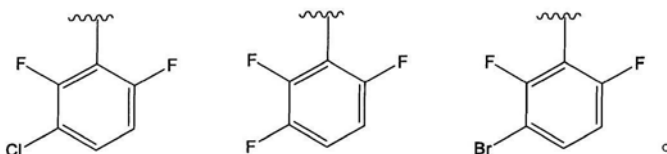
[0303]



[0304] 最优选地, A选自由以下组成的组



[0305]

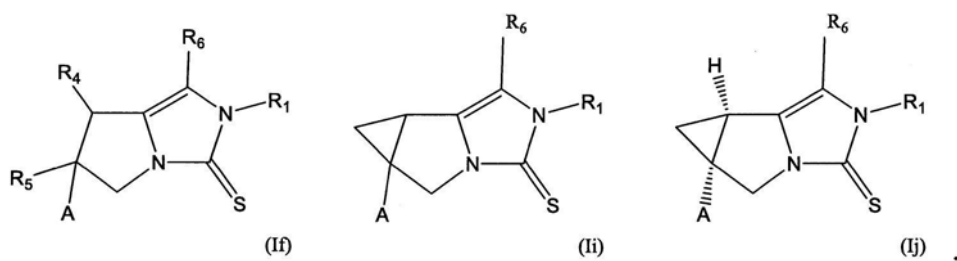


[0306] B6. 式I化合物的具体实施方案

[0307] 取代基 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、A、X、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 以及 X_3 的各个实施方案已经在上述B1至B5中加以论述。所述“取代基”实施方案可与上述B0中论述的任何“核心结构”实施方案组合,以形成式Ia化合物的其他实施方案。通过组合上文论述的“取代基”实施方案以及“核心结构”实施方案形成的式Ia化合物的所有实施方案均在申请者的发明范围内,并且下文提供式Ia化合物的一些优选其他实施方案。

[0308] 在式Ia的一些实施方案中,式If、Ii以及Ij的结构高度优选

[0309]



[0310] 其中:

[0311] R_1 选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基以及部分或完全氘化 C_1 - C_6 烷基;

[0312] R_4 (如果存在) 选自由以下组成的组:氢以及甲基;

[0313] R_5 (如果存在) 为氢;

R₆选自自由以下组成的组: -COOH、-CHO 或 $-(CH_2)_m-X$ 其中 **m** 为 1、2 或 3, 并且 $-(CH_2)_m$ - 内的一个 $-CH_2-$ 部分可任选地被  置换且 X 为羟基、乙氧基、氰基、 $-N=C(NHCN)(NH_2)$ 、 $-NH-C$ (吡咯烷-1-基) $=NCN$ 、1-甲基咪唑-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、 $-SO_2-$ R₇、 $-NR_8R_9$ 、 $-COOR_{10}$ 、 $-CH(COOR_{10})_2$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 或 $-NR_{13}COR_{14}$;

[0315] 其中:

[0316] R₇为甲基;

[0317] R₈为氢或甲基;

[0318] R₉为氢、甲基、环丙基甲基、苄基、2-羟基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃-3-基、(四氢呋喃-2-基) 甲基、(1,1-二氧桥) 四氢噻喃-4-基、(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、四氢吡喃-3-基、环己基、(吡啶-2-基) 甲基或 (1-甲基吡啶-4-基) 甲基;

[0319] 或 R₈和 R₉与它们所连接的 N 原子一起组合形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基或吗啉基;

[0320] R₁₀为氢、甲基或乙基;

[0321] R₁₁为氢或甲基;

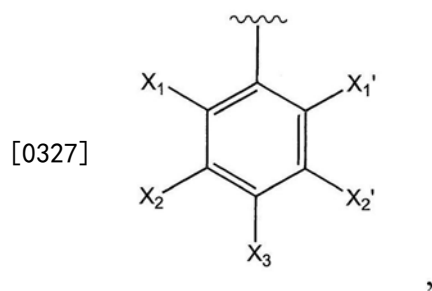
[0322] R₁₂为氢、甲基、氰基甲基、环丙基甲基、苄基、(吡啶-2-基) 甲基、(吡啶-3-基) 甲基、(N-t-Boc-吡咯烷-2-基) 甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、2-(吡啶-2-基) 乙基、2-(1H-吡啶-1-基) 乙基、2-(4,4-二氟哌啶-1-基) 乙基、丙基、异丙基、3-(N,N-二甲基氨基) 丙基、3-(吗啉-1-基) 丙基、丁基、环丙基、1-氰基环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基环戊基、2-羟基甲基环戊基、2-氧代环戊基、环己基、2-羟基环己基、4-羟基环己基、氰基、甲基磺酰基、 CH_2COOEt 、四氢呋喃-3-基、2-氧代四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、(1,1-二氧桥) 四氢噻喃-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、 $CH_2CH(NH_2)(COOH)$ 、 $CH(CH_3)CONH_2$ 、噁唑-2-基、(吡嗪-2-基) 甲基、氧杂环丁烷-3-基、(四氢呋喃-2-基) 甲基、(1-甲基吡啶-4-基) 甲基、噁唑-2-基、2-氧代吡咯烷-3-基、2-氰基环戊基、异噁唑-4-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、(四氢吡喃-4-基) 甲基、2-氧代哌啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、异噁唑-4-基、1-甲基-2-氧代哌啶-5-基、1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基、1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基或 1-甲基-2-氧代吡咯烷-4-基;

[0323] 或 R₁₁和 R₁₂与它们所连接的 N 原子一起组合形成吡咯烷基、2-羟基甲基-吡咯烷基、2-甲氧基甲基-吡咯烷基、2-三氟甲基-吡咯烷基、3-(氟甲基) 吡咯烷基、3-甲基磺酰基-吡咯烷基、N,N-二甲基吡咯烷基-3-甲酰胺、异噁唑烷-2-基、哌啶基、3-羟基-哌啶基、4-羟基-哌啶基、4-甲基-哌啶基、4-羟基甲基-哌啶基、4-酰氨基-哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基、N,N-二甲基哌啶基-4-甲酰胺、N4-甲基-哌嗪基、N4-(N,N-二甲基) 乙酰胺-哌嗪基、N4-(吡啶-2-基) 哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、4-甲基-3-氧代哌嗪基、2-氰基吡咯烷基、3-氰基吡咯烷基、3-氟甲基吡咯烷基或 3-(N,N-二甲基乙酰胺) 吡咯烷基;

[0324] R_{13} 为氢或甲基;且

[0325] R_{14} 为环丙基、环戊基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或吡啶-3-基;且

[0326] A为



[0328] 其中:

[0329] X_1 为氢、卤基或甲基;

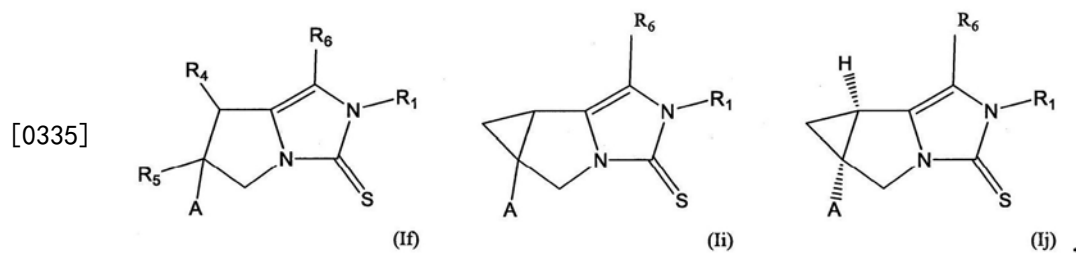
[0330] X_1' 为氢或卤基;

[0331] X_2 为氢、卤基或甲基;

[0332] X_2' 为氢或卤基;且

[0333] X_3 为氢或氟。

[0334] 在式Ia的一些实施方案中,式If、Ii以及Ij的结构高度优选



[0336] 其中:

[0337] R_1 选自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基以及部分或完全氘化 C_1 - C_6 烷基;

[0338] R_4 (如果存在)选自由以下组成的组:氢以及甲基;

[0339] R_5 (如果存在)为氢;

[0340] R_6 选自由以下组成的组: $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CHO}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2-$ 部分可任选地被 X 置换且

X 为羟基、乙氧基、氰基、 $-\text{N}=\text{C}(\text{NHCN})(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NH}-\text{C}$ (吡咯烷-1-基) $=\text{NCN}$ 、1-甲基咪唑-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、 $-\text{CH}(\text{COOR}_{10})_2$ 、 $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 或 $-\text{NR}_{13}\text{COR}_{14}$;

[0341] 其中:

[0342] R_7 为甲基;

[0343] R_8 为氢或甲基;

[0344] R_9 为氢、甲基、环丙基甲基、苄基、2-羟基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃-3-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、四氢吡喃-3-基、环己基、(吡啶-2-基)甲基或(1-甲基咪唑-4-基)甲基;

[0345] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基或吗啉基；

[0346] R₁₀为氢、甲基或乙基；

[0347] R₁₁为氢或甲基；

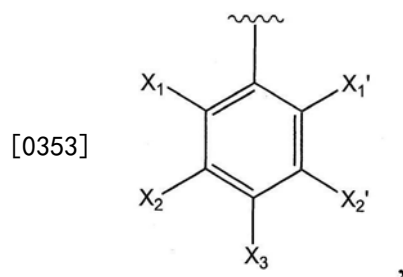
[0348] R₁₂为氢、甲基、氰基甲基、环丙基甲基、苄基、(吡啶-2-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、(N-t-Boc-吡咯烷-2-基)甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、2-(吡啶-2-基)乙基、2-(1H-吡唑-1-基)乙基、2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基、丙基、异丙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(吗啉-1-基)丙基、丁基、环丙基、1-氰基环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基环戊基、2-羟基甲基环戊基、2-氧代环戊基、环己基、2-羟基环己基、4-羟基环己基、氰基、甲基磺酰基、CH₂COOEt、四氢呋喃-3-基、2-氧代四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、CH₂CH(NH₂)(COOH)、CH(CH₃)CONH₂、噁唑-2-基、(吡嗪-2-基)甲基、氧杂环丁烷-3-基、(四氢呋喃-2-基)甲基、(1-甲基吡唑-4-基)甲基、噻唑-2-基、2-氧代吡咯烷-3-基、2-氰基环戊基、异噁唑-4-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、(四氢吡喃-4-基)甲基、2-氧代哌啶-3-基、1-甲基吡唑-4-基、异噻唑-4-基、1-甲基-2-氧代哌啶-5-基、1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基或1-甲基-2-氧代吡咯烷-4-基；

[0349] 或R₁₁和R₁₂与它们所连接的N原子一起组合形成吡咯烷基、2-羟基甲基-吡咯烷基、2-甲氧基甲基-吡咯烷基、2-三氟甲基-吡咯烷基、3-甲基磺酰基-吡咯烷基、哌啶基、3-羟基-哌啶基、4-羟基-哌啶基、4-甲基-哌啶基、4-羟基甲基-哌啶基、4-酰氨基-哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基、N4-甲基-哌嗪基、N4-(N,N-二甲基)乙酰胺-哌嗪基、N4-(吡啶-2-基)哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己基、哌嗪基、3-氧代哌嗪基、4-甲基-3-氧代哌嗪基、2-氰基吡咯烷基、3-氰基吡咯烷基、3-氟甲基吡咯烷基或3-(N,N-二甲基乙酰胺)吡咯烷基；

[0350] R₁₃为氢或甲基；且

[0351] R₁₄为环丙基、环戊基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或吡啶-3-基；且

[0352] A为



[0354] 其中：

[0355] X₁为氢、卤基或甲基；

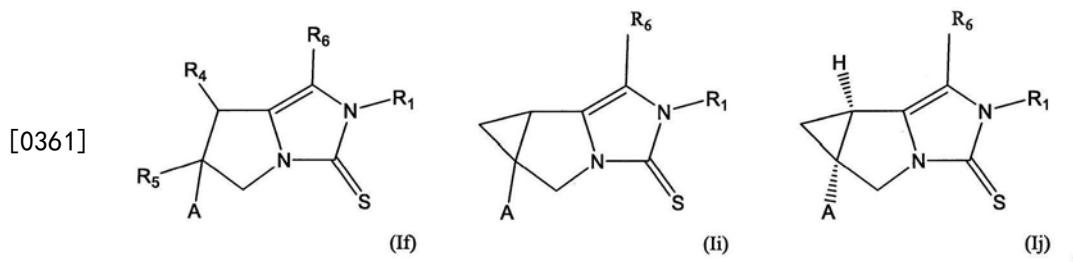
[0356] X₁'为氢或卤基；

[0357] X₂为氢、卤基或甲基；

[0358] X₂'为氢或卤基；且

[0359] X₃为氢或氟。

[0360] 在式Ia的一些实施方案中,式If、Ii以及Ij的结构高度优选



[0362] 其中:

[0363] R_1 选自自由以下组成的组:氢、 C_1 - C_6 烷基以及部分或完全氘化 C_1 - C_6 烷基。

[0364] R_4 (如果存在) 选自自由以下组成的组:氢以及甲基。

[0365] R_5 (如果存在) 为氢。

[0366] R_6 选自自由以下组成的组: $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CHO}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}$, 其中 m 为 1、2 或 3, 并且 $-(\text{CH}_2)_m$ -内的一个 $-\text{CH}_2-$ 部分可任选地被 置换且

X 为羟基、乙氧基、氰基、 $-\text{N}=\text{C}(\text{NHCN})(\text{NH}_2)$ 、 $-\text{NH}-\text{C}$ (吡咯烷-1-基) $=\text{NCN}$ 、1-甲基咪唑-2-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、四唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯基、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{COOR}_{10}$ 、 $-\text{CH}(\text{COOR}_{10})_2$ 、 $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 或 $-\text{NR}_{13}\text{COR}_{14}$;

[0367] 其中:

[0368] R_7 为甲基;

[0369] R_8 为氢或甲基;

[0370] R_9 为氢、甲基、环丙基甲基、苄基、2-羟基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、异丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、四氢呋喃-3-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、吡啶-2-基或吡啶-3-基;

[0371] 或 R_8 和 R_9 与它们所连接的 N 原子一起组合形成吡咯烷基、哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基或吗啉基;

[0372] R_{10} 为氢、甲基或乙基;

[0373] R_{11} 为氢或甲基;

[0374] R_{12} 为氢、甲基、氰基甲基、环丙基甲基、苄基、(吡啶-2-基)甲基、(吡啶-3-基)甲基、(N-t-Boc-吡咯烷-2-基)甲基、2-羟基乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基磺酰基乙基、1-环己基乙基、2-(吡啶-2-基)乙基、2-(1H-吡唑-1-基)乙基、2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基、丙基、异丙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(吗啉-1-基)丙基、丁基、环丙基、1-氰基环丙基、环丁基、环戊基、2-羟基环戊基、2-羟基甲基环戊基、2-氧代环戊基、环己基、2-羟基环己基、4-羟基环己基、氰基、甲基磺酰基、 CH_2COOEt 、四氢呋喃-3-基、2-氧代四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、(1,1-二氧桥)四氢噻喃-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{COOH})$ 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$;

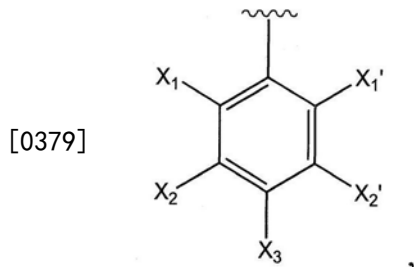
[0375] 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们所连接的 N 原子一起组合形成吡咯烷基、2-羟基甲基-吡咯烷基、2-甲氧基甲基-吡咯烷基、2-三氟甲基-吡咯烷基、3-甲基磺酰基-吡咯烷基、哌啶基、3-羟基-哌啶基、4-羟基-哌啶基、4-甲基-哌啶基、4-羟基甲基-哌啶基、4-酰氨基-哌啶基、4-甲基磺酰基-哌啶基、4,4-二氟-哌啶基、N4-甲基-哌啶基、N4-(N,N-二甲基)乙酰胺-哌啶基、

N4-(吡啶-2-基)哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥硫代吗啉基、1,1-二氧桥硫代吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基或1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基；

[0376] R_{13} 为氢或甲基；且

[0377] R_{14} 为环丙基、环戊基、吡咯烷-1-基、四氢吡喃-4-基或吡啶-3-基

[0378] A为



[0380] 其中：

[0381] X_1 为氢、卤基或甲基；

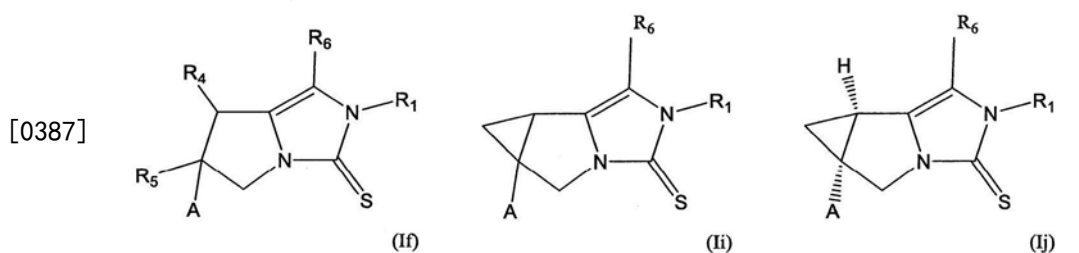
[0382] X_1' 为氢或卤基；

[0383] X_2 为氢、卤基或甲基；

[0384] X_2' 为氢或卤基；且

[0385] X_3 为氢或氟。

[0386] 在式Ia的其他实施方案中，式If、Ii以及Ij的结构高度优选



[0388] 其中：

[0389] R_1 为选自以下组成的组：氢以及甲基；

[0390] R_4 (如果存在) 为氢；

[0391] R_5 (如果存在) 为氢；

[0392] R_6 为 $-(CH_2)_m-X$ ，其中 m 为1或2且 X 为 $-NR_8R_9$ 或 $-CONR_{11}R_{12}$ ；

[0393] 其中：

[0394] R_8 为氢或甲基；

[0395] R_9 为任选地被一个或两个氧代基取代基取代的5或6元杂环基；

[0396] 或 R_8 和 R_9 与它们所连接的N原子一起组合形成5或6元N-杂环基，所述成5或6元N-杂环基任选地被一个选自甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、酰氨基、(N,N-二甲基)乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟和氧代基的取代基取代；

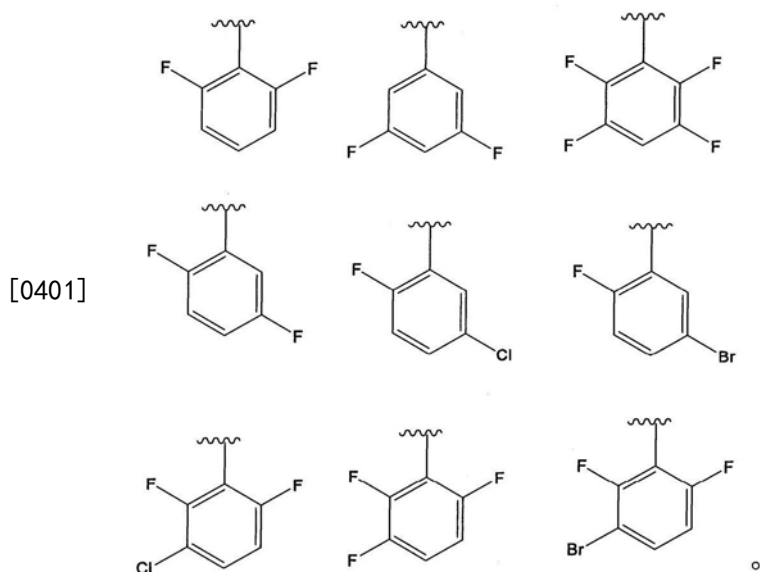
[0397] R_{11} 为氢或甲基；

[0398] R_{12} 为任选地被一个或两个选自氧代基和甲基的取代基取代的4、5或6元杂环基；

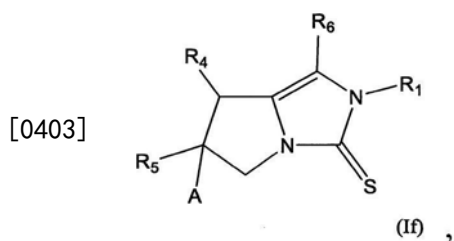
[0399] 或 R_{11} 和 R_{12} 与它们所连接的N原子一起组合形成5或6元N-杂环基，所述5或6元N-杂

环基任选地被一个选自单氟甲基、三氟甲基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、甲基磺酰基、氰基、酰氨基、(N,N-二甲基) 乙酰胺以及吡啶基的取代基或被一个或两个选自氟、甲基和氧代基的取代基取代；且

[0400] A选自由以下组成的组



[0402] 在式Ia的其他实施方案中,式If的结构高度优选



[0404] 其中:

[0405] R₁选自由以下组成的组:氢以及甲基;

[0406] R₄为氢;

[0407] R₅为氢;

[0408] R₆为-(CH₂)_m-X,其中m为2或3,并且X为-NR₈R₉;

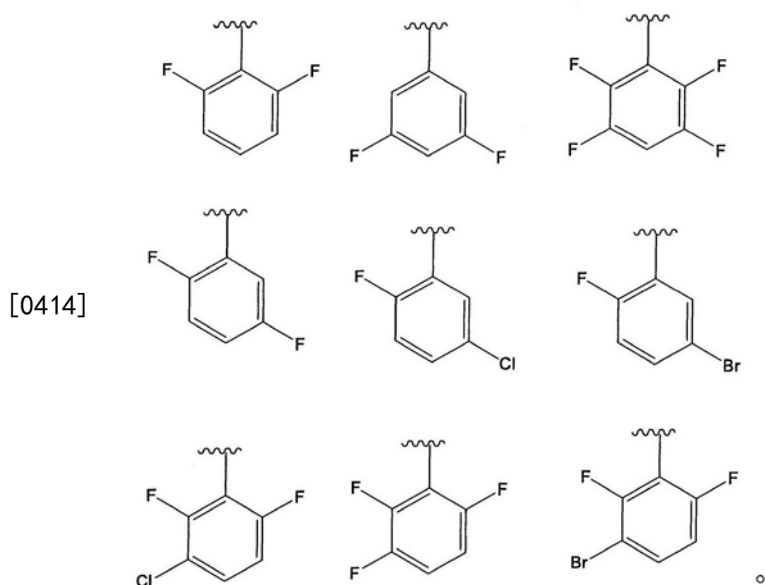
[0409] 其中:

[0410] R₈为氢;且

[0411] R₉为5或6元杂环基;

[0412] 或R₈和R₉与它们所连接的N原子一起组合形成5或6元N-杂环基;且

[0413] A选自由以下组成的组



[0415] 式Ia化合物的特别优选的实施方案阐述于如下实施方案1至478中。如果这些实施例阐述呈药学上可接受的盐或溶剂合物形式的式Ia化合物的制备,则应理解,本发明还涉及呈相应游离酸或游离碱形式的所述化合物。类似地,如果这些实施例阐述呈药学上可接受的盐或溶剂合物形式的式Ia化合物的制备,则应理解,本发明还涉及呈其药学上可接受的盐或溶剂合物形式的所述化合物。

[0416] 下文列出实施例1至478的非盐、非溶剂化形式。本发明还涉及这些个别化合物中的每一者的药学上可接受的盐或溶剂合物。这些化合物中的任一者应以互变异构体形式存在,本发明中包括涵盖每一互变异构体形式以及其混合物。

[0417] 实施例1: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[0418] 实施例2: (S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[0419] 实施例3: (S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸

[0420] 实施例4: 2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸甲酯

[0421] 实施例5: 2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸甲酯

[0422] 实施例6: 2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸

[0423] 实施例7: 2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸。

[0424] 实施例8: (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0425] 实施例9: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙酮

- [0426] 实施例10: (S)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0427] 实施例11: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0428] 实施例12: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0429] 实施例13: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0430] 实施例14: (R)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0431] 实施例15: (R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0432] 实施例16: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0433] 实施例17: (R)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0434] 实施例18: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0435] 实施例19: (S)-N-氰基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0436] 实施例20: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺
- [0437] 实施例21: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺
- [0438] 实施例22: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-氧代四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0439] 实施例23: (R)-N-(甲基磺酰基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0440] 实施例24: (R)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺
- [0441] 实施例25: (R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)甘氨酸乙酯
- [0442] 实施例26: (S)-2-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰氨基)丙酰胺
- [0443] 实施例27: (R)-N-(氰基甲基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0444] 实施例28: N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0445] 实施例29: N-(2-羟基环己基)-2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,

7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[0446] 实施例30: (R)-N,N-二甲基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[0447] 实施例31: (S)-2-氨基-3-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺基) 丙酸

[0448] 实施例32: (R)-N-环戊基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[0449] 实施例33: 2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[0450] 实施例34: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-氧代环戊基) 乙酰胺

[0451] 实施例35: (5aS,6aR)-1-(2-氨基乙基)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0452] 实施例36: 2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙腈

[0453] 实施例37: N-苄基-2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0454] 实施例38: N-丁基-2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0455] 实施例39: (5aS,6aR)-1-(2-(丁基(甲基)氨基)乙基)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0456] 实施例40: (5aS,6aR)-1-(2-(苄基(甲基)氨基)乙基)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0457] 实施例41: (5aS,6aR)-1-((1H-四唑-5-基)甲基)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0458] 实施例42: (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0459] 实施例43: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸

[0460] 实施例44: 2-(5a-(噻吩-2-基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[0461] 实施例45: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲醛

[0462] 实施例46: (S)-1-(羟基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[0463] 实施例47: (S)-1-(甲基磺酰基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[0464] 实施例48: (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-苄基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

- [0465] 实施例49: (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-(3-苯基丙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0466] 实施例50: (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-1-(羟基甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0467] 实施例51: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0468] 实施例52: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0469] 实施例53: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0470] 实施例54: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0471] 实施例55: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0472] 实施例56: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0473] 实施例57: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0474] 实施例58: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0475] 实施例59: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0476] 实施例60: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0477] 实施例61: (R)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0478] 实施例62: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0479] 实施例63: (R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0480] 实施例64: (R)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0481] 实施例65: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯
- [0482] 实施例66: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0483] 实施例67: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺
- [0484] 实施例68: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢

环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

[0485] 实施例69: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0486] 实施例70: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0487] 实施例71: (R)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0488] 实施例72: (R)-N-(2-羟基乙基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0489] 实施例73: (R)-N-(2-甲氧基乙基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0490] 实施例74: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

[0491] 实施例75: 2-((R)-6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0492] 实施例76: (R)-N-环戊基-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0493] 实施例77: 2-((R)-6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0494] 实施例78: (R)-N-环丙基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0495] 实施例79: (R)-N-(环丙基甲基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0496] 实施例80: (R)-N-环丁基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0497] 实施例81: (R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[0498] 实施例82: (R)-1-(4-羟基哌啶-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[0499] 实施例83: (R)-1-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[0500] 实施例84: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

[0501] 实施例85: (R)-N,N-二甲基-2-(4-(2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[0502] 实施例86: (R)-1-(2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺

[0503] 实施例87: (R)-1-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

- [0504] 实施例88: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺
- [0505] 实施例89: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(3-吗啉代丙基)乙酰胺
- [0506] 实施例90: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0507] 实施例91: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮
- [0508] 实施例92: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-丁基-N-甲基乙酰胺
- [0509] 实施例93: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺
- [0510] 实施例94: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺
- [0511] 实施例95: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(环丙基甲基)乙酰胺
- [0512] 实施例96: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0513] 实施例97: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-丙基乙酰胺
- [0514] 实施例98: 1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮
- [0515] 实施例99: (S)-N-环丁基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0516] 实施例100: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮
- [0517] 实施例101: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮
- [0518] 实施例102: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丁基乙酰胺
- [0519] 实施例103: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺
- [0520] 实施例104: (R)-1-(吡咯烷-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮
- [0521] 实施例105: (S)-1-(吡咯烷-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮
- [0522] 实施例106: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰胺
- [0523] 实施例107: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯

并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺

[0524] 实施例108: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0525] 实施例109: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺

[0526] 实施例110: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0527] 实施例111: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮

[0528] 实施例112: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,1-二氧化桥四氢-2H-噻喃-4-基)乙酰胺

[0529] 实施例113: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[0530] 实施例114: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙酰胺

[0531] 实施例115: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)乙酰胺

[0532] 实施例116: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0533] 实施例117: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮

[0534] 实施例118: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙酰胺

[0535] 实施例119: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺

[0536] 实施例120: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(羟基甲基)环戊基)乙酰胺

[0537] 实施例121: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-羟基哌啶-1-基)乙-1-酮

[0538] 实施例122: (R)-2-((2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0539] 实施例123: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[0540] 实施例124: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺

[0541] 实施例125: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1,1-二氧化桥硫代吗啉代)乙-1-酮

[0542] 实施例126: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)乙-1-酮

- [0543] 实施例127: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-1-环己基乙基)乙酰胺
- [0544] 实施例128: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0545] 实施例129: (R)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0546] 实施例130: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)乙酰胺
- [0547] 实施例131: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基乙酰胺
- [0548] 实施例132: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基-N-甲基乙酰胺
- [0549] 实施例133: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺
- [0550] 实施例134: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺
- [0551] 实施例135: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮
- [0552] 实施例136: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1,1-二氧桥硫代吗啉代)乙-1-酮
- [0553] 实施例137: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-硫代吗啉代乙-1-酮
- [0554] 实施例138: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)乙-1-酮
- [0555] 实施例139: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺
- [0556] 实施例140: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0557] 实施例141: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0558] 实施例142: N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0559] 实施例143: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(环丙基甲基)乙酰胺
- [0560] 实施例144: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺
- [0561] 实施例145: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰胺
- [0562] 实施例146: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢

环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)乙酰胺

[0563] 实施例147:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[0564] 实施例148:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0565] 实施例149:2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮

[0566] 实施例150:2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[0567] 实施例151:2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺

[0568] 实施例152:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[0569] 实施例153:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丁基乙酰胺

[0570] 实施例154:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺

[0571] 实施例155:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基-N-甲基乙酰胺

[0572] 实施例156:N-苄基-2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0573] 实施例157:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0574] 实施例158:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮

[0575] 实施例159:(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺

[0576] 实施例160:2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)乙酰胺

[0577] 实施例161:2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)乙酰胺

[0578] 实施例162:(S)-N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0579] 实施例163:(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-N-甲基乙酰胺

[0580] 实施例164:2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0581] 实施例165:(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙-1-酮

- [0582] 实施例166: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1-氧桥硫代吗啉代)乙-1-酮
- [0583] 实施例167: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0584] 实施例168: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺
- [0585] 实施例169: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)乙酰胺
- [0586] 实施例170: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)乙酰胺
- [0587] 实施例171: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺
- [0588] 实施例172: (R)-1-(2-羟基乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0589] 实施例173: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0590] 实施例174: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0591] 实施例175: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(异丙基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0592] 实施例176: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0593] 实施例177: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0594] 实施例178: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0595] 实施例179: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0596] 实施例180: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0597] 实施例181: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(环丁基氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0598] 实施例182: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0599] 实施例183: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0600] 实施例184: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(((R)-1-环己基乙基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0601] 实施例185: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-5,5a,

6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0602] 实施例186: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-((环丙基甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0603] 实施例187: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环丙基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0604] 实施例188: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环丁基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0605] 实施例189: (5aS,6aR)-1-(2-(苄基氨基)乙基)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0606] 实施例190: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环戊基(甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0607] 实施例191: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0608] 实施例192: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(吡啶-2-基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0609] 实施例193: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0610] 实施例194: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0611] 实施例195: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0612] 实施例196: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0613] 实施例197: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(吡啶-3-基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0614] 实施例198: (R)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0615] 实施例199: (R)-1-(2-吗啉代乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0616] 实施例200: (R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸二乙酯

[0617] 实施例201: (R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸

[0618] 实施例202: (R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸

[0619] 实施例203: (R)-N-(环丙基甲基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺

[0620] 实施例204: (R)-1-(吡咯烷-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

- [0621] 实施例205: (R)-1-(吗啉代-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮
- [0622] 实施例206: (R)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮
- [0623] 实施例207: (R)-1-(哌啶-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮
- [0624] 实施例208: (R)-1-(4-甲基哌啶-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮
- [0625] 实施例209: (R)-1-(吗啉代甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮
- [0626] 实施例210: (R)-1-(吡咯烷-1-基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0627] 实施例211: (R)-1-(((2-羟基乙基)(甲基)氨基)甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0628] 实施例212: (R)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮
- [0629] 实施例213: (R)-1-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0630] 实施例214: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0631] 实施例215: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0632] 实施例216: (R)-1-(3-乙氧基丙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0633] 实施例217: (R)-1-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0634] 实施例218: (R)-1-(2-(吡啶-4-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0635] 实施例219: (R)-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0636] 实施例220: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环丙烷甲酰胺
- [0637] 实施例221: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环丙烷甲酰胺
- [0638] 实施例222: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺
- [0639] 实施例223: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)烟碱酰胺
- [0640] 实施例224: 2-{[(6S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡

咯并[1,2-c]咪唑-1-基}甲基)-1-氰基胍

[0641] 实施例225: (S, Z)-N-((6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)-N'-氰基吡咯烷-1-甲酰亚胺酰胺

[0642] 实施例226: (S)-N-(2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙基)-N-甲基烟碱酰胺

[0643] 实施例227: (S)-N-(2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺

[0644] 实施例228: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

[0645] 实施例229: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[0646] 实施例230: (S)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[0647] 实施例231: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[0648] 实施例232: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0649] 实施例233: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0650] 实施例234: 1-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)环丙烷-1-甲酰胺

[0651] 实施例235: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1,1-二氧桥硫代吗啉代)乙-1-酮

[0652] 实施例236: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

[0653] 实施例237: (R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0654] 实施例238: (S)-1-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环丙烷-1-甲酰胺

[0655] 实施例239: (R)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0656] 实施例240: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0657] 实施例241: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0658] 实施例242: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0659] 实施例243: 2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

- [0660] 实施例244: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0661] 实施例245: (R)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺
- [0662] 实施例246: 2-((R)-6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0663] 实施例247: 1-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮
- [0664] 实施例248: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((S)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮
- [0665] 实施例249: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0666] 实施例250: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0667] 实施例251: 2-((S)-6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0668] 实施例252: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0669] 实施例253: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺
- [0670] 实施例254: (R)-N-(1-氰基环丙基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0671] 实施例255: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺
- [0672] 实施例256: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-1-(2-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0673] 实施例257: (R)-2-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0674] 实施例258: (S)-2-氨基-3-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰氨基)丙酸
- [0675] 实施例259: (R)-2-甲基-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮
- [0676] 实施例260: (R)-3-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸
- [0677] 实施例261: (R)-3-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮
- [0678] 实施例262: (S)-3-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺
- [0679] 实施例263: (R)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡

咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺

[0680] 实施例264: (R)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮

[0681] 实施例265: 3-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)丙酰胺

[0682] 实施例266: (R)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代丙-1-酮

[0683] 实施例267: 1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-3-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

[0684] 实施例268: (S)-3-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)丙酰胺

[0685] 实施例269: (R)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)丙酰胺

[0686] 实施例270: (R)-N-(氰基甲基)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺

[0687] 实施例271: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

[0688] 实施例272: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

[0689] 实施例273: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

[0690] 实施例274: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0691] 实施例275: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[0692] 实施例276: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[0693] 实施例277: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[0694] 实施例278: 2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[0695] 实施例279: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0696] 实施例280: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0697] 实施例281: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0698] 实施例282: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

- [0699] 实施例283: 1-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮
- [0700] 实施例284: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺
- [0701] 实施例285: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺
- [0702] 实施例286: (R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺
- [0703] 实施例287: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)乙酰胺
- [0704] 实施例288: 3-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)丙酰胺
- [0705] 实施例289: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0706] 实施例290: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺
- [0707] 实施例291: (S)-N-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0708] 实施例292: 1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮
- [0709] 实施例293: (R)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0710] 实施例294: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基乙酰胺
- [0711] 实施例295: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0712] 实施例296: 1-((S)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮
- [0713] 实施例297: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0714] 实施例298: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺
- [0715] 实施例299: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0716] 实施例300: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺
- [0717] 实施例301: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺
- [0718] 实施例302: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,

6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基乙酰胺

[0719] 实施例303:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

[0720] 实施例304:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺

[0721] 实施例305:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺

[0722] 实施例306:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0723] 实施例307:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0724] 实施例308:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0725] 实施例309:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0726] 实施例310:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0727] 实施例311:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮

[0728] 实施例312:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮

[0729] 实施例313:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0730] 实施例314:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0731] 实施例315:(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[0732] 实施例316:(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺

[0733] 实施例317:(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺

[0734] 实施例318:(R)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代丙-1-酮

[0735] 实施例319:1-(6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

[0736] 实施例320:2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮

[0737] 实施例321:2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮

- [0738] 实施例322: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(环戊基氨基)乙基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0739] 实施例323: (R)-4-(2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-2-酮
- [0740] 实施例324: (R)-1-甲基-4-(2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-2-酮
- [0741] 实施例325: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)乙酰胺
- [0742] 实施例326: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮
- [0743] 实施例327: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺
- [0744] 实施例328: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡嗪-2-基甲基)乙酰胺
- [0745] 实施例329: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0746] 实施例330: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环戊基氨基)乙基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0747] 实施例331: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0748] 实施例332: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺
- [0749] 实施例333: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0750] 实施例334: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮
- [0751] 实施例335: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡嗪-2-基甲基)乙酰胺
- [0752] 实施例336: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺
- [0753] 实施例337: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺
- [0754] 实施例338: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺
- [0755] 实施例339: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺
- [0756] 实施例340: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺
- [0757] 实施例341: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环己基氨基)乙基)-2-甲基-

5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0758] 实施例342: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-2-氧代吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0759] 实施例343: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-((吡啶-2-基甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0760] 实施例344: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0761] 实施例345: N-(2-氰基环戊基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0762] 实施例346: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0763] 实施例347: (R)-N-(异噁唑-4-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0764] 实施例348: (S)-1-(2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲腈

[0765] 实施例349: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺

[0766] 实施例350: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺

[0767] 实施例351: (R)-N-(异噁唑-4-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0768] 实施例352: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

[0769] 实施例353: 1-(3-(氟甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[0770] 实施例354: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-2-氧代哌啶-3-基)乙酰胺

[0771] 实施例355: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)乙酰胺

[0772] 实施例356: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基乙酰胺

[0773] 实施例357: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺

[0774] 实施例358: N,N-二甲基-1-(2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0775] 实施例359: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[0776] 实施例360: 2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

- [0777] 实施例361: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0778] 实施例362: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0779] 实施例363: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0780] 实施例364: N-甲基-N-((四氢呋喃-3-基)-2-((R)-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0781] 实施例365: N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)-2-((R)-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0782] 实施例366: (R)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0783] 实施例367: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0784] 实施例368: 2-((R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0785] 实施例369: 2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0786] 实施例370: 2-((R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0787] 实施例371: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)乙酰胺
- [0788] 实施例372: (R)-N-甲基-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0789] 实施例373: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0790] 实施例374: N-甲基-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0791] 实施例375: N-甲基-2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0792] 实施例376: (R)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0793] 实施例377: (R)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺
- [0794] 实施例378: (R)-N-甲基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0795] 实施例379: (R)-N-甲基-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0796] 实施例380: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯

并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0797] 实施例381:2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0798] 实施例382:2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[0799] 实施例383:2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0800] 实施例384:2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0801] 实施例385:2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0802] 实施例386:N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)-2-((R)-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0803] 实施例387:2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[0804] 实施例388:N-(1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0805] 实施例389:2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0806] 实施例390:(R)-1-(2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲腈

[0807] 实施例391:2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[0808] 实施例392:2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0809] 实施例393:(R)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0810] 实施例394:(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0811] 实施例395:2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[0812] 实施例396:2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0813] 实施例397:(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

[0814] 实施例398:(R)-N-甲基-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0815] 实施例399:2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

- [0816] 实施例400: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0817] 实施例401: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺
- [0818] 实施例402: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺
- [0819] 实施例403: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0820] 实施例404: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0821] 实施例405: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0822] 实施例406: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0823] 实施例407: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0824] 实施例408: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0825] 实施例409: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸
- [0826] 实施例410: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0827] 实施例411: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0828] 实施例412: 2-((S)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0829] 实施例413: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0830] 实施例414: (R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0831] 实施例415: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺
- [0832] 实施例416: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0833] 实施例417: 2-((S)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0834] 实施例418: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0835] 实施例419: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡

咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0836] 实施例420: (R)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[0837] 实施例421: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0838] 实施例422: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0839] 实施例423: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0840] 实施例424: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[0841] 实施例425: 2-((S)-6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0842] 实施例426: 2-((S)-6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0843] 实施例427 (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

[0844] 实施例428: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

[0845] 实施例429: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0846] 实施例430: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺

[0847] 实施例431: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0848] 实施例432: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0849] 实施例433: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0850] 实施例434: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0851] 实施例435: (S)-N-甲基-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0852] 实施例436: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0853] 实施例437: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[0854] 实施例438: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

- [0855] 实施例439: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0856] 实施例440: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0857] 实施例441: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0858] 实施例442: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0859] 实施例443: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0860] 实施例444: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(异噁唑烷-2-基)乙-1-酮
- [0861] 实施例445: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮
- [0862] 实施例446: 2-((R)-6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0863] 实施例447: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺
- [0864] 实施例448: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0865] 实施例449: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酰胺
- [0866] 实施例450: (S)-1-(2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲腈
- [0867] 实施例451: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0868] 实施例452: (S)-1-(2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺
- [0869] 实施例453: 1-(2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺
- [0870] 实施例454: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺
- [0871] 实施例455: N-甲基-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺
- [0872] 实施例456: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮
- [0873] 实施例457: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)乙酰胺

[0874] 实施例458: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-(氟甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[0875] 实施例459: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0876] 实施例460: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-(甲基-d₃)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[0877] 实施例461: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基-d₃)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0878] 实施例462: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基-d₃)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[0879] 实施例463: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基-d₃)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0880] 实施例464: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基-d₃)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[0881] 实施例465: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基-d₃)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0882] 实施例466: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0883] 实施例467: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0884] 实施例468: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0885] 实施例469: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-(甲基-d₃)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0886] 实施例470: (R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-1-(2-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0887] 实施例471: (R)-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0888] 实施例472: (R)-1-(3-(异丙基氨基)丙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0889] 实施例473: (R)-1-(2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0890] 实施例474: (R)-2-甲基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0891] 实施例475: (R)-1-(2-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0892] 实施例476: (R)-1-(2-(叔丁基氨基)乙基)-2-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0893] 实施例477: (R)-2-甲基-1-(2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0894] 实施例478: (R)-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[0895] C. 组合物

[0896] 预期用于药物用途的本发明化合物可单独施用,或与一种或多种本发明的其他化合物组合或与一种或多种其他药物组合(或以其任一组合形式)施用。通常,本发明化合物将作为与一种或多种药学上可接受的赋形剂联合的制剂施用。因此,本发明还涉及包含以下的药物组合物:(i) 治疗有效量的如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物;以及(ii) 药学上可接受的赋形剂。

[0897] 适于递送本发明化合物的药物组合物以及其制备方法将为本领域的技术人员容易地了解。此类组合物及其制备方法可参见例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第19版(Mack Publishing公司,1995)。

[0898] D. 使用方法

[0899] 本发明还涉及如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物用于疗法中,特别是用于治疗通过抑制CNS外的DBH而得以改善的疾患。

[0900] 本发明还涉及如上文所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制造用于治疗通过抑制CNS外的DBH而得以改善的疾患的药剂中的用途。

[0901] 本发明还涉及用于治疗通过抑制CNS外的多巴胺- β -羟化酶而得以改善的疾患的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1中所定义的式Ia化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0902] 通过抑制CNS外的DBH而得以改善的疾患可包括但不限于: 心血管病症,如心绞痛、高血压、慢性或郁血性心力衰竭、肺高血压(PH)和肺动脉高血压(PAH)。

[0903] 关于PH的定义、分类以及病理学和病理生物学特征的详情,参照“Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension”(European Heart Journal (2009) 30,2493-2537)。

[0904] 通常,肺高血压为一组特征在于肺血管阻力逐渐增加导致右心室衰竭以及过早死亡的疾病。其可通过静息时平均肺动脉压等于或大于25mmHg来定义。

[0905] 根据疾病的原因,WHO将PH临床分为5组,并且取决于引起所述疾病的“组”而定,症状可能不同。然而,‘常见’症状为如下:

[0906] • 呼吸困难或呼吸短促(主要症状)

[0907] • 疲劳

[0908] • 眩晕

[0909] • 脚踝或腿肿胀(水肿)

[0910] • 嘴唇以及皮肤发青(发绀)

[0911] • 胸痛

[0912] • 脉搏加速以及心悸

[0913] McLaughlin等人在“ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary

Hypertension”, J Am Coll Cardiol 53,1573-1619,2009中进行并报告肺高血压 (PH) 的临床分类。PH分类如下:

- [0914] 1.肺动脉高血压 (PAH)
- [0915] 1.1.特发性 (IPAH)
- [0916] 1.2.家族性 (FPAH)
- [0917] 1.3.与 (APAH) 相关:
 - [0918] 1.3.1.结缔组织病症
 - [0919] 1.3.2.先天性体-肺分流
 - [0920] 1.3.3.门静脉高血压
 - [0921] 1.3.4.HIV感染
 - [0922] 1.3.5.药物以及毒素
 - [0923] 1.3.6.其他 (甲状腺病症、糖原贮积病、戈谢病 (Gaucher' s disease)、遗传性出血性毛细血管扩张症、血红蛋白病、慢性骨髓增生性病症、脾切除术)
- [0924] 1.4.与显著静脉或毛细血管受累相关
 - [0925] 1.4.1.肺静脉闭塞性疾病 (PVOD)
 - [0926] 1.4.2.肺毛细血管血管瘤病 (PCH)
- [0927] 1.5.新生儿持续性肺高血压
- [0928] 2.肺高血压伴左心脏病
 - [0929] 2.1.左心房或心室心脏病
 - [0930] 2.2.左侧瓣膜心脏病
- [0931] 3.与肺疾病以及/或低氧血症相关的肺高血压
 - [0932] 3.1.慢性阻塞性肺病
 - [0933] 3.2.间质性肺病
 - [0934] 3.3.睡眠障碍性呼吸
 - [0935] 3.4.肺泡通气不足
 - [0936] 3.5.长期暴露于高海拔
 - [0937] 3.6.发育异常
- [0938] 4.由于慢性血栓以及/或栓塞性疾病引起的肺高血压 (CTEPH)
 - [0939] 4.1.近端肺动脉血栓栓塞性阻塞
 - [0940] 4.2.远程肺动脉血栓栓塞性阻塞
 - [0941] 4.3.非血栓性肺栓塞 (肿瘤、寄生虫、异物)
- [0942] 5.其他
 - [0943] 类肉瘤病、组织球增生症X、淋巴管瘤病、肺血管受压 (腺病、肿瘤、纤维性纵隔炎)
- [0944] WHO也提供了以下功能性评价分类:
 - [0945] 功能分类 症状性特性
 - [0946] I 患者患有肺高血压但不因而发生身体活动受限。普通身体活动不会引起呼吸困难或疲劳、胸痛或半晕厥
 - [0947] II患者患有肺高血压,导致身体活动轻微受限。其在静息时舒适。普通身体活动导致不适当的呼吸困难或疲劳、胸痛或半晕厥

[0948] III 患者患有肺高血压,导致身体活动明显受限。其在静息时舒适。不及普通活动引起不适当的呼吸困难或疲劳、胸痛或半晕厥

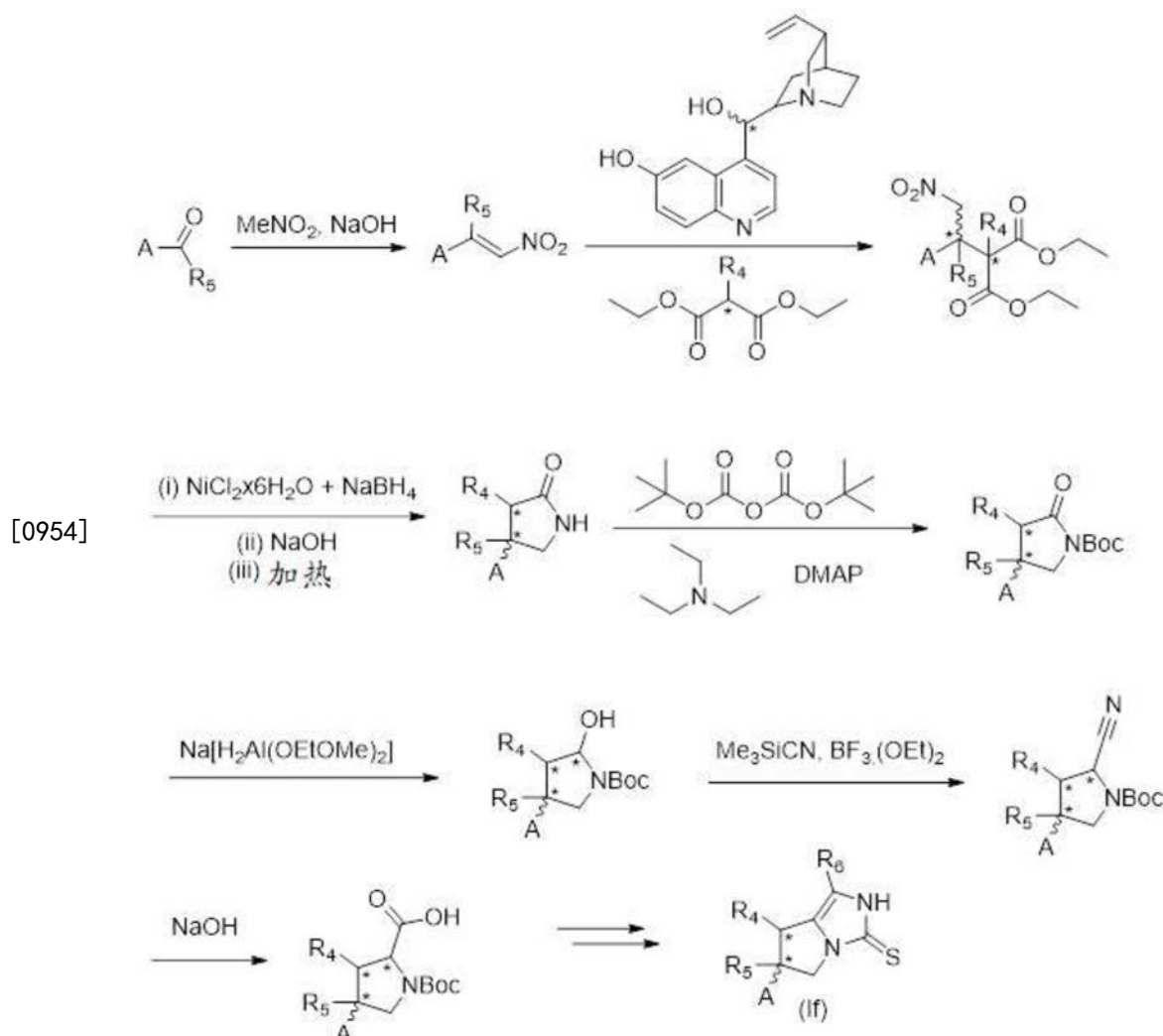
[0949] IV患者患有肺高血压,无法在没有症状的情况下实施任何身体活动。所述患者表达出正确的心力衰竭迹象。甚至可能在静息时出现呼吸困难以及/或疲劳。任何身体活动均会增加不适感。

[0950] E.一般合成方法

[0951] 由以下方案阐释用于合成本发明化合物的方法。用于制备这些化合物的起始材料和试剂可从商业供应商获得,或可通过本领域的技术人员显而易见的方法制备。为了使方案更容易阅读,未显示在某些位置纳入氘的选项。具体而言,氘化产物可使用特定氘化起始材料(包括但不限于实施例1-478中所用那些)制备。

[0952] 式If化合物(当R1=H时)的起始材料通常可通过方案1中概述的方法合成为富集的镜像异构体或外消旋物:

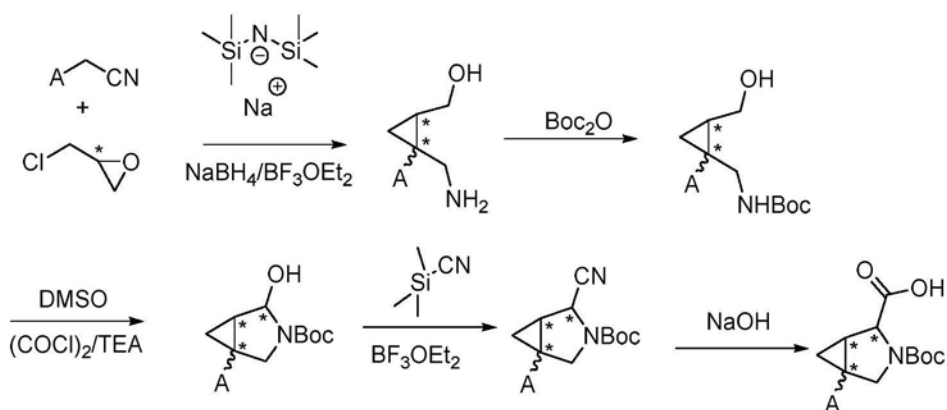
[0953] 方案1



[0955] 式Ii化合物(当R1=H时)的起始材料通常可通过方案2中概述的方法合成为富集的镜像异构体或外消旋物:

[0956] 方案2

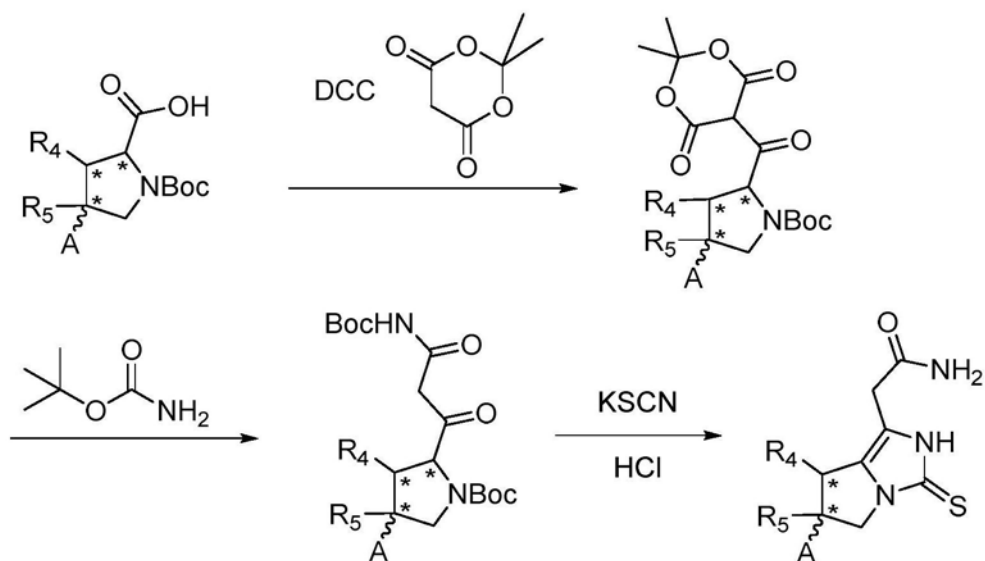
[0957]



[0958] 具有 R_6 的各种属性(identities)的式If或Ii化合物通常可通过方案3-15中概述的方法合成为富集的镜像异构体或外消旋物:

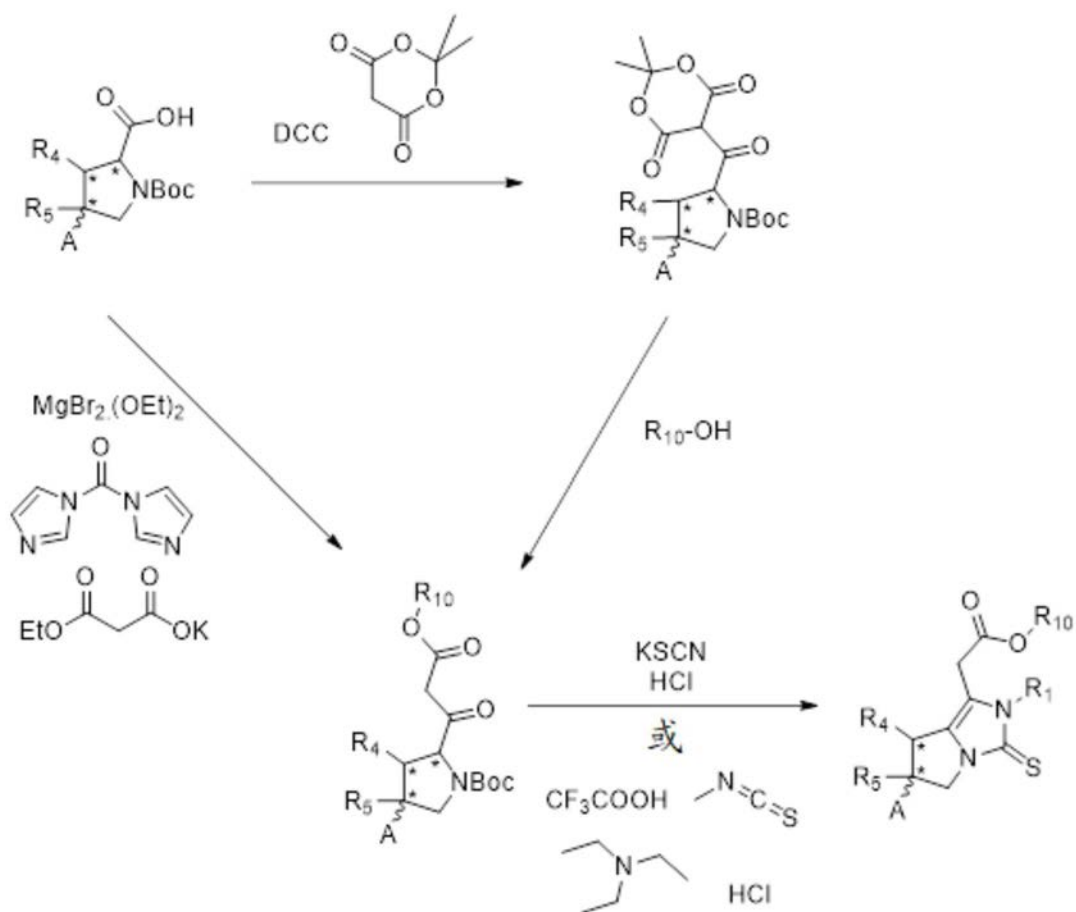
[0959] 方案3

[0960]



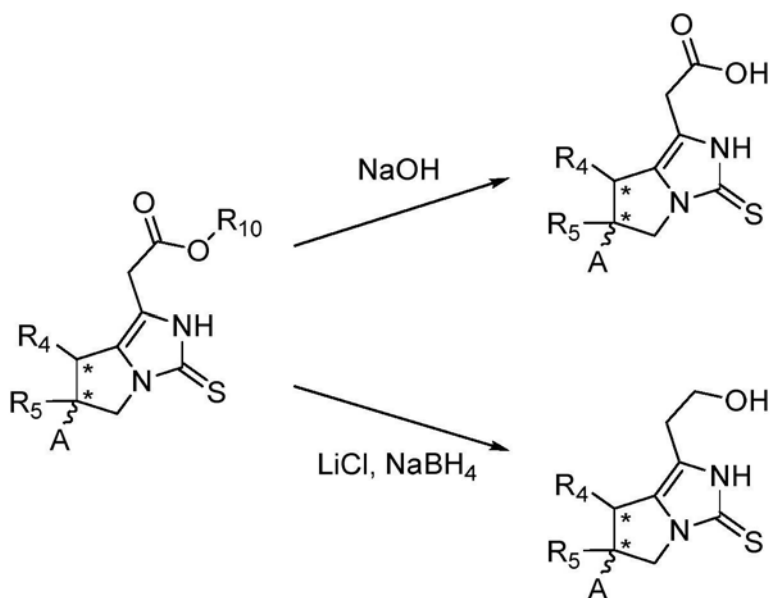
[0961] 方案4

[0962]

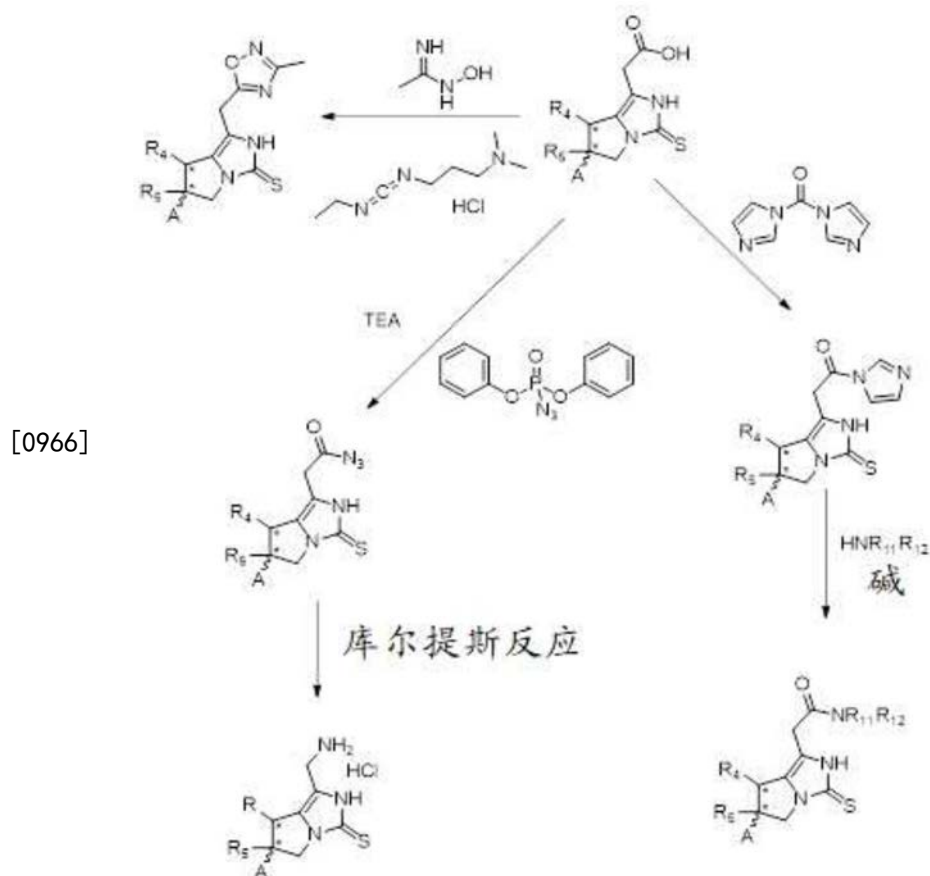


[0963] 方案5

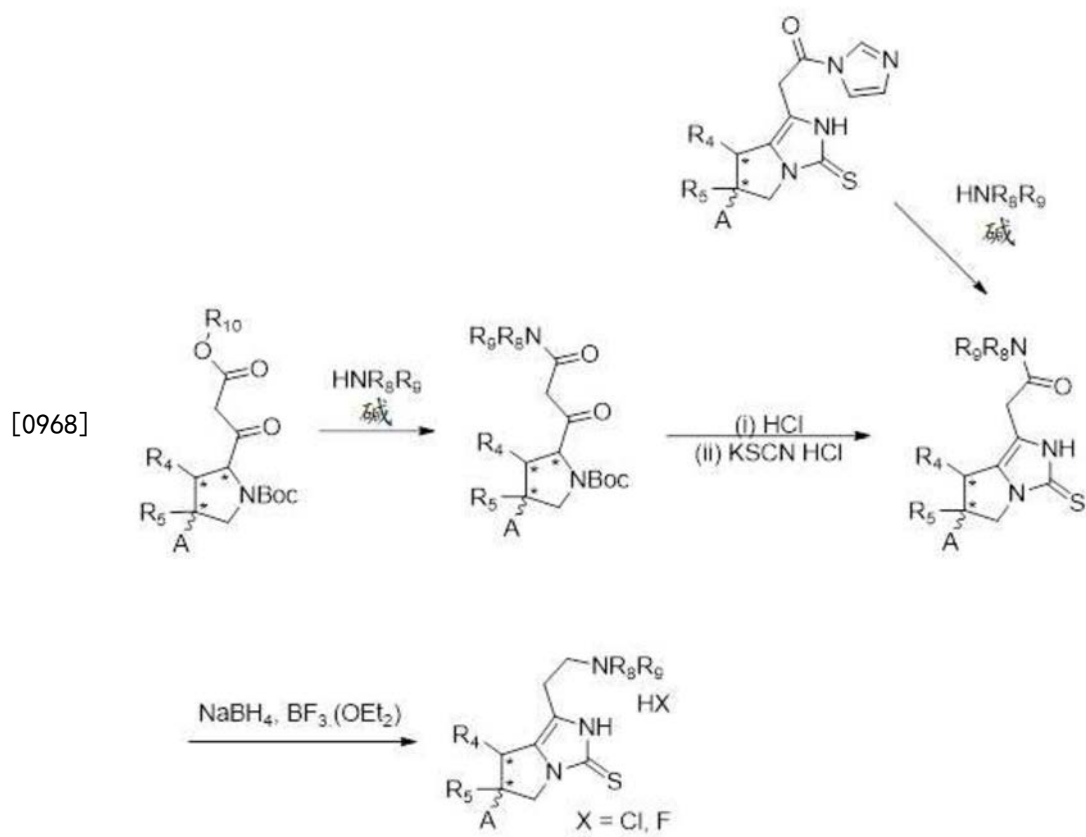
[0964]



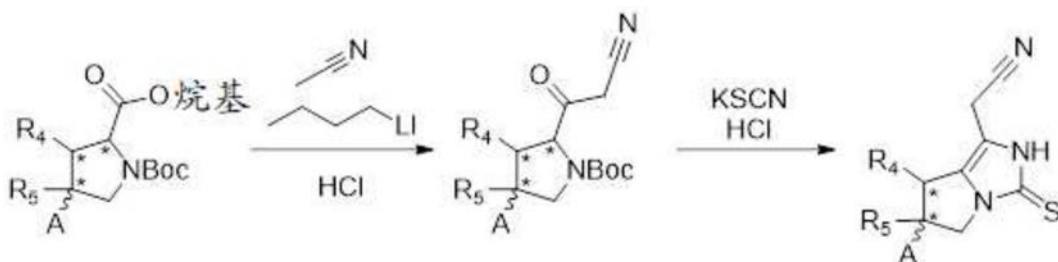
[0965] 方案6



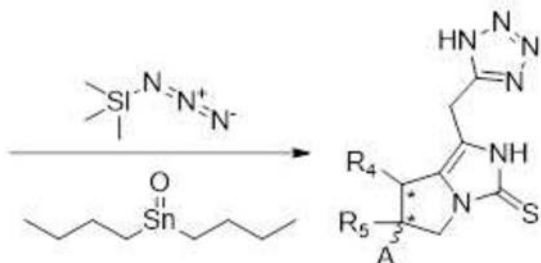
[0967] 方案7



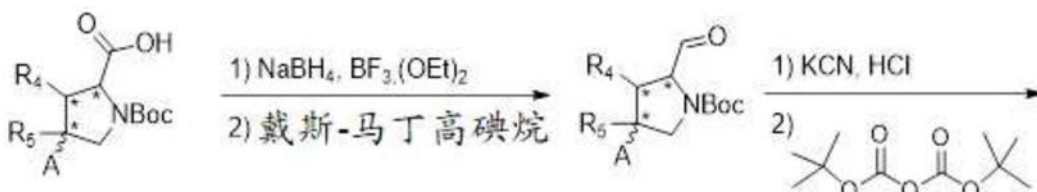
[0969] 方案8



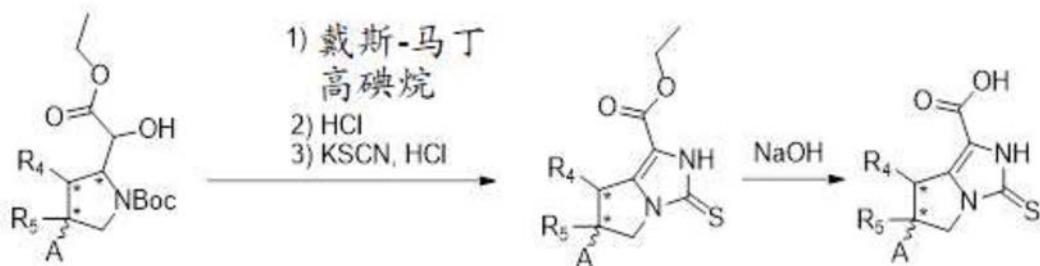
[0970]



[0971] 方案9

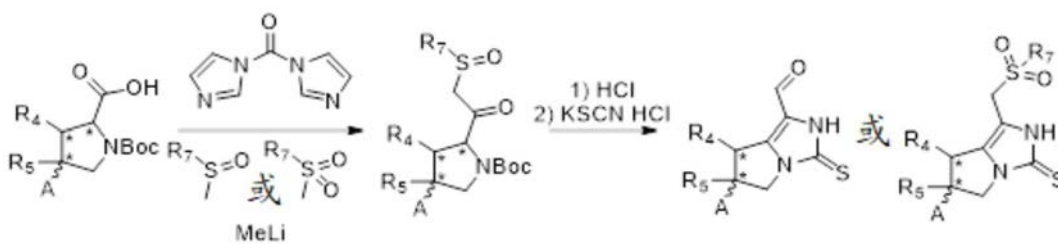


[0972]

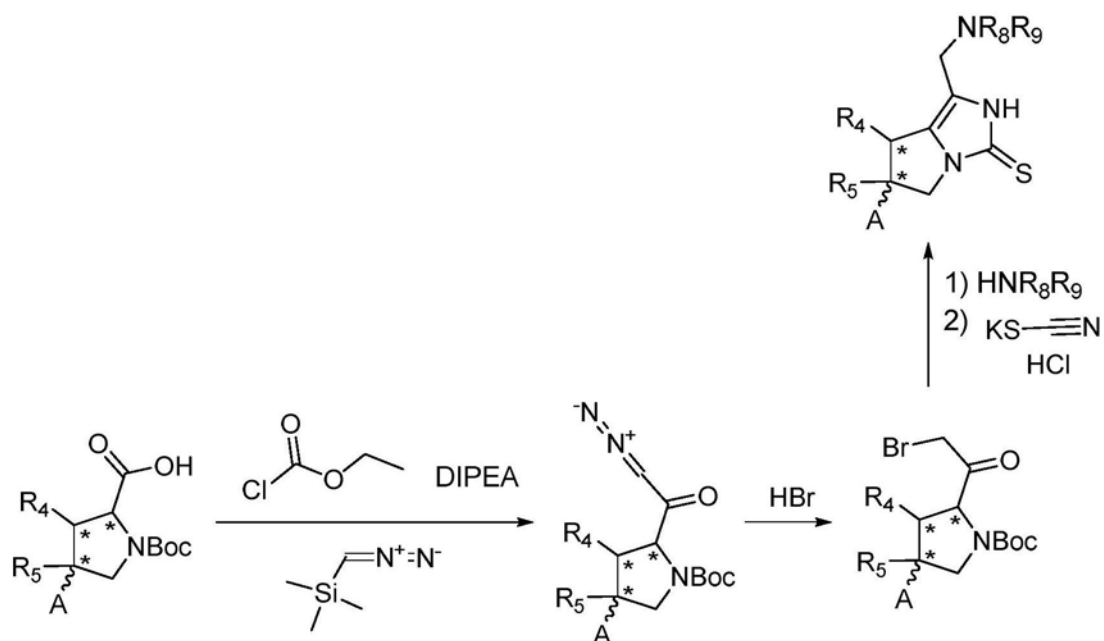


[0973] 方案10

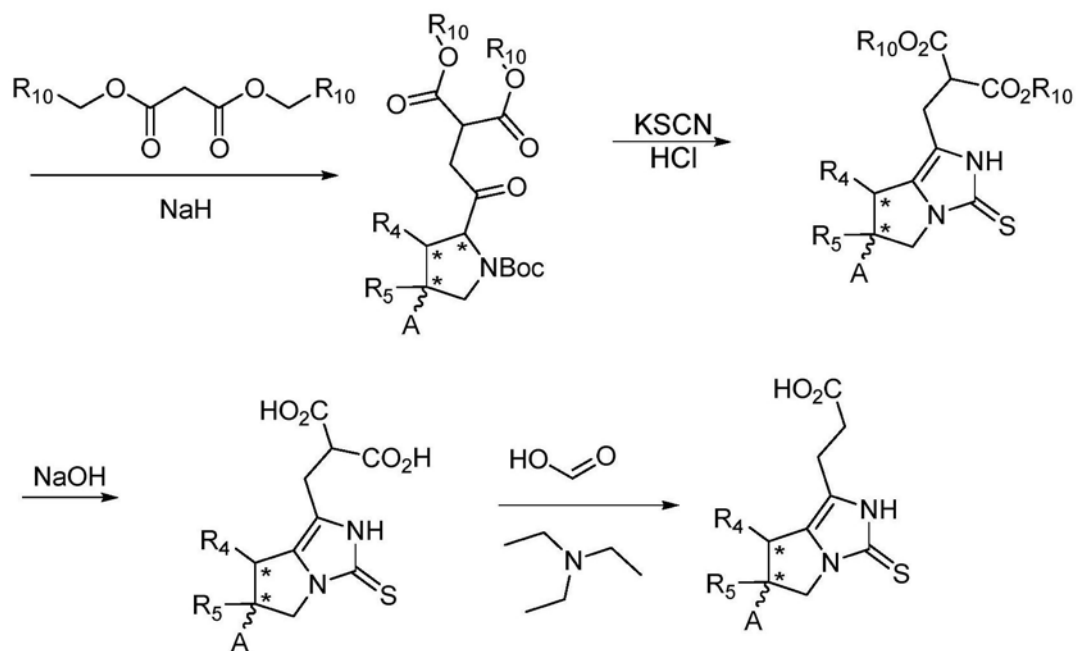
[0974]



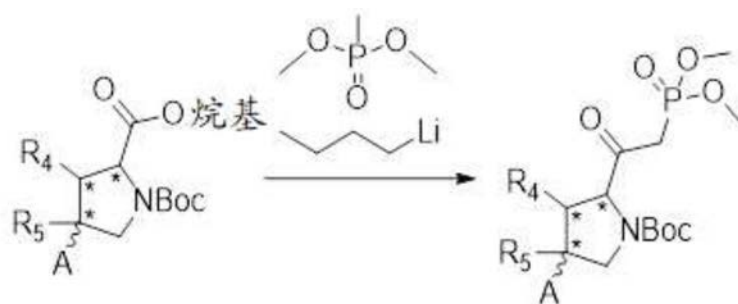
[0975] 方案11



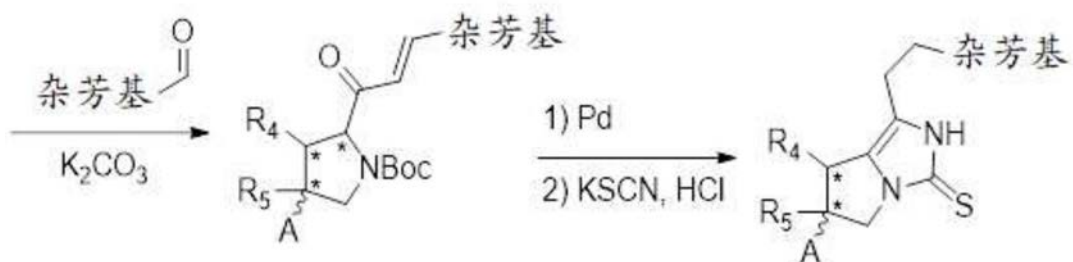
[0976]



[0977] 方案12

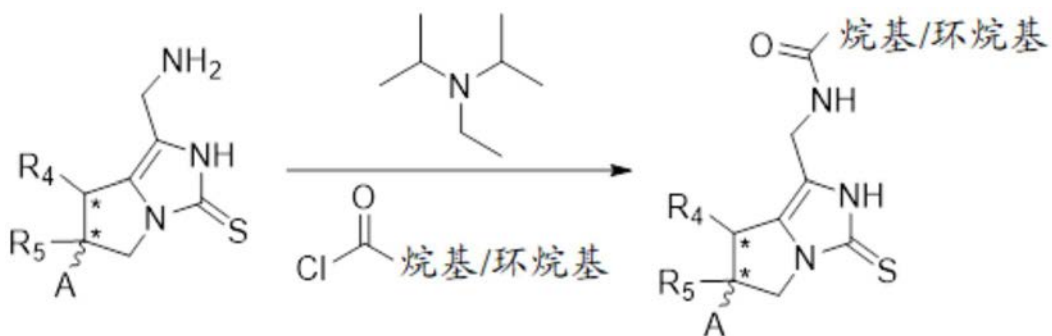


[0978]

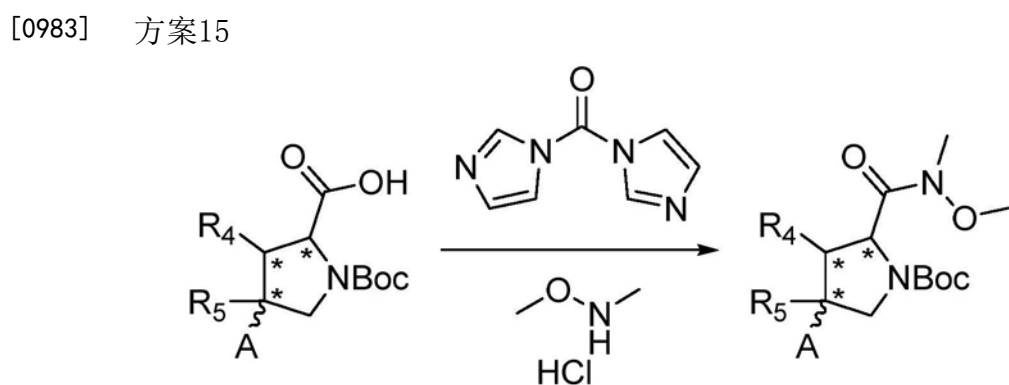
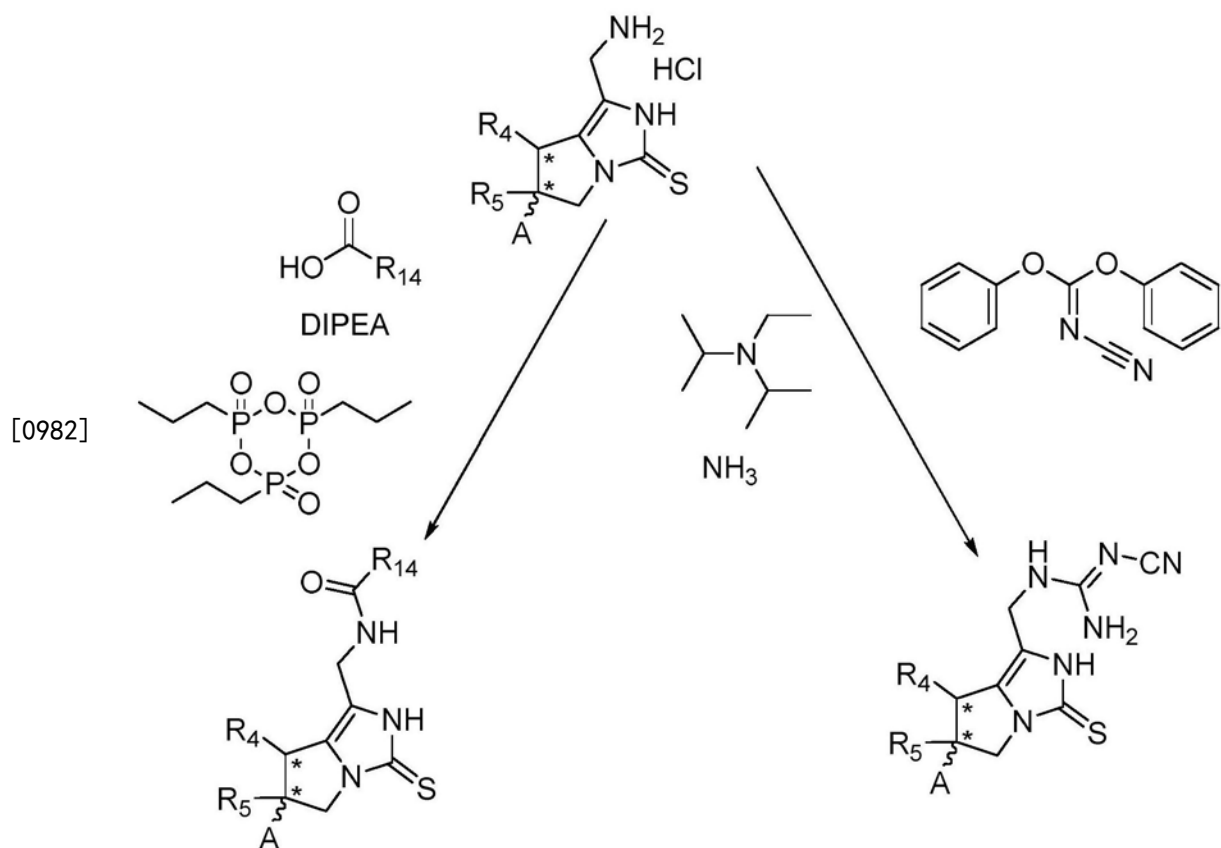


[0979] 方案13

[0980]

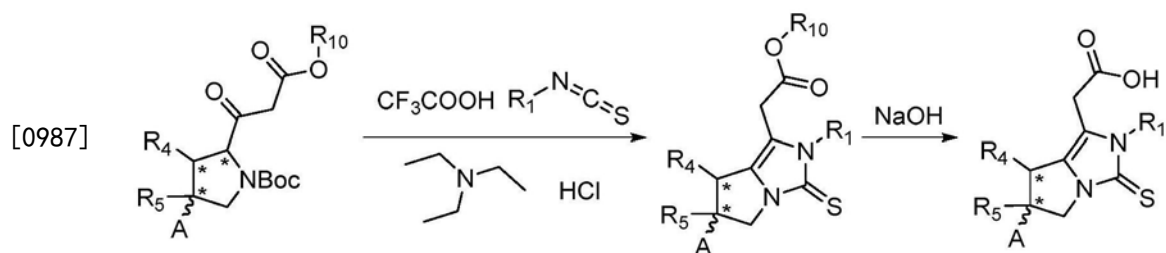


[0981] 方案14



[0985] 化合物 (其中R₁为C₁-C₆烷基、部分或完全氘化C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基) 可使用异硫氰酸烷基酯如下文方案16中所述合成:

[0986] 方案16



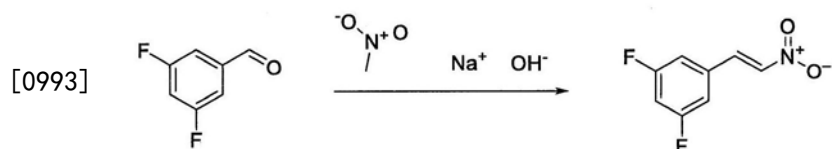
[0988] F. 实施例

[0989] 所有化合物和中间体均通过NMR来表征。在Bruker Avance IIII600MHz光谱仪上利用溶剂作为内标准品记录谱。¹³C谱在150MHz记录且¹H谱在600MHz记录。数据以如下次序报告：近似化学位移(ppm)、质子数、多重态(br,宽峰;d,双峰;m,多重峰;s,单峰;t,三重峰)和偶合常数(Hz)。

[0990] 以下方案中的室温意指在20℃至25℃范围内的温度。

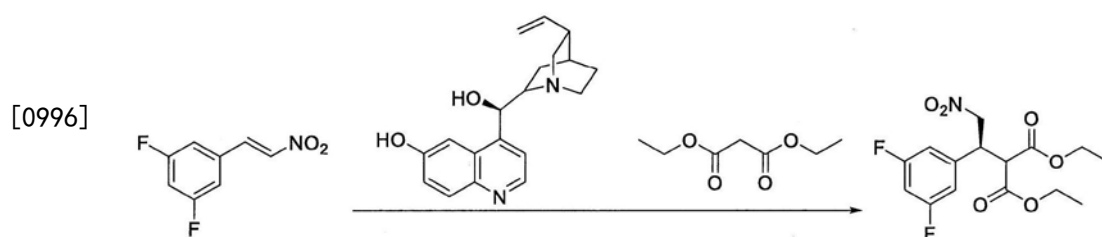
[0991] 实施例1: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[0992] 步骤1: (E)-1,3-二氟-5-(2-硝基乙烯基) 苯



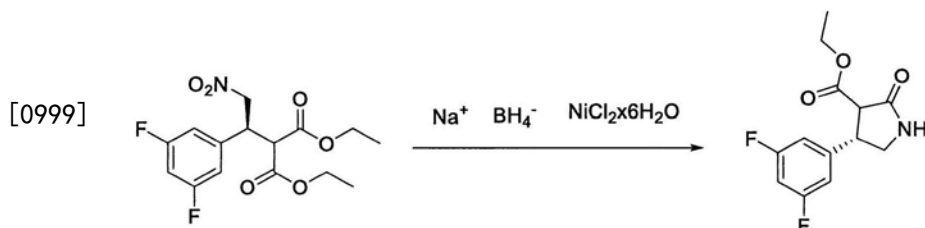
[0994] 于5℃下经30分钟向甲醇(72mL)、水(36mL)和2.5M氢氧化钠(32.4mL,81mmol)的溶液中逐滴添加3,5-二氟苯甲醛(10g,70.4mmol)和硝基甲烷(4.36mL,81mmol)于甲醇(12.00mL)中的溶液,同时在外冷却下将内部温度维持在5℃与10℃之间。接着将反应物在冷却中额外搅动0.5小时,并且接着于0℃-10℃下在搅拌下一次性添加浓HCl(11.73mL,141mmol)于水(36mL)中的溶液。收集所得晶体,用水洗涤并干燥,以产生浅黄色粉末状产物。(产率:7.0g,54%)。

[0995] 步骤2: (S)-2-(1-(3,5-二氟苯基)-2-硝基乙基) 丙二酸二乙酯



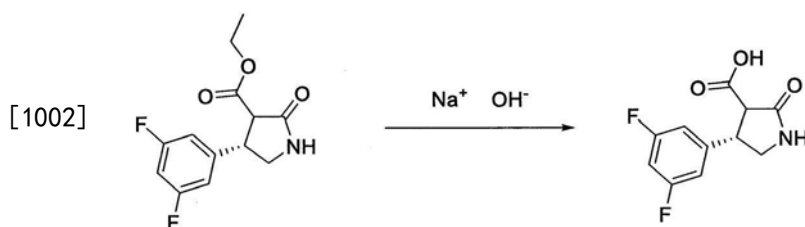
[0997] 于室温下在搅拌下向(E)-1,3-二氟-5-(2-硝基乙烯基) 苯(7.4g,40.0mmol)于无水四氢呋喃(75mL)中的搅拌溶液中添加4-((1R)-羟基((4S,8R)-8-乙基喹啉-2-基)甲基)喹啉-6-醇(0.620g,1.999mmol),之后添加丙二酸二乙酯(9.15mL,60.0mmol)。在惰性气氛下将混合物冷却至-15℃至-17℃且在冷却中搅拌20小时。立即将混合物在真空下蒸发至干且将残余物吸收于二氯甲烷(100mL)中,用1M HCl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并在二氧化硅垫上过滤。将滤液浓缩至20mL,并且在用石油醚(约50mL)稀释时使残余物结晶。将混合物进一步用石油醚(120mL)稀释,并且于5℃-10℃下老化。收集所得固体,用石油醚洗涤,并且干燥,以产生灰白色粉末状产物。(产率:11.46g,83%)。

[0998] 步骤3: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯



[1000] 向(S)-2-(1-(3,5-二氟苯基)-2-硝基乙基)丙二酸二乙酯(11g,31.9mmol)于甲醇(170mL)中的悬浮液中添加氯化镍(II)六水合物(7.57g,31.9mmol),之后在冰冷却下分次添加硼氢化钠(9.64g,255mmol)。于室温下将混合物搅拌6小时,接着用氯化铵溶液(300mL)淬灭,用二氯甲烷(150mL)稀释,用6M HCl酸化至pH=2,并且搅拌16小时。随即,将混合物用二氯甲烷萃取,将有机相经 MgSO_4 干燥且蒸发至干,以产生浅黄色晶体状产物。(产率:8.31g,97%)。

[1001] 步骤4: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸



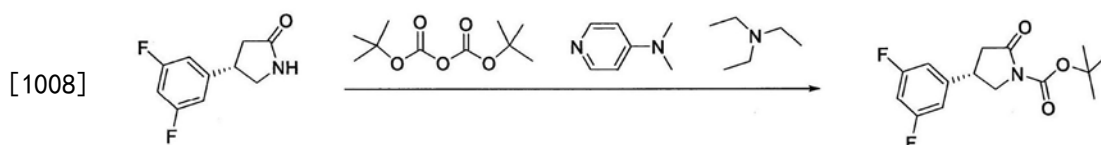
[1003] 向(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(8.3g,30.8mmol)于乙醇(130mL)中的搅拌溶液中添加1M氢氧化钠(37.0mL,37.0mmol)。将所得悬浮液搅拌1小时,接着在真空下除去有机物,并且将残余物溶解于水(300mL)中。在用6M HCl酸化后使产物结晶。收集所得晶体,用冷却洗涤且于50℃下在真空下干燥,以产生米色粉末状产物,产率:6.0g,81%。

[1004] 步骤5: (S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮



[1006] 将(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸(6.0g,24.88mmol)于甲苯(350mL)中的溶液在回流下搅拌3小时,其后将混合物蒸发至30mL,并且接着用石油醚稀释。收集所得晶体,用石油醚洗涤且在真空下干燥,以产生灰白色粉末。产率:4.83g,98%。

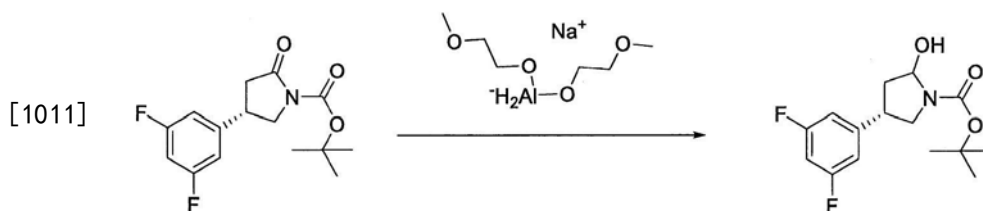
[1007] 步骤6: (S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1009] 于室温下向(S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-酮(4.8g,24.34mmol)于无水二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯(7.80g,36.5mmol),之后添加N,N-二甲

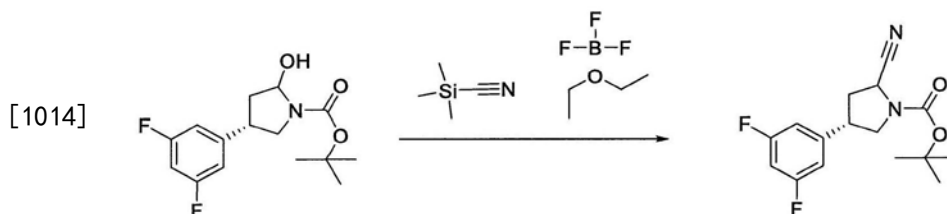
基吡啶-4-胺 (2.97g, 24.34mmol) 和三乙胺 (3.32mL, 23.84mmol)。接着将混合物于室温下搅拌3小时, 并且接着在真空下浓缩。色谱法 (石油醚-乙酸乙酯; 4:1) 产生油, 将其自石油醚 (60mL) 结晶。产物分离为白色粉末。产率: 6.24g, 88%。

[1010] 步骤7: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



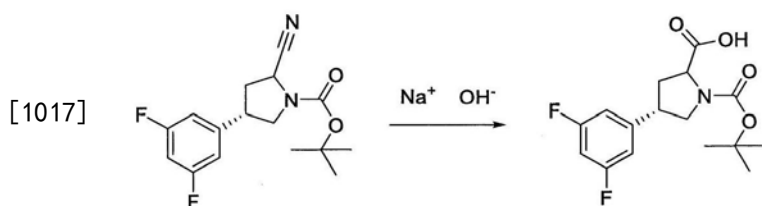
[1012] 于0℃-5℃下在氮气下向 (S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (2.5g, 8.41mmol) 于无水二乙醚 (37mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加甲苯中的65%RED-A1 (双(2-甲氧基乙氧基)铝(III)氢化钠) (1.51mL, 5.05mmol) 且将混合物在冷却中搅拌1小时。随即, 将混合物用碳酸氢钠溶液淬灭且搅拌30分钟。将有机相经MgSO₄干燥, 并且蒸发至干, 以产生微黄色油状产物。(产率: 2.56g, 92%)。

[1013] 步骤8: (4S)-2-氰基-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1015] 向 (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (3.5g, 11.69mmol) 于无水二氯甲烷 (75mL) 中的搅拌溶液中添加三甲基硅烷甲腈 (3.14mL, 23.39mmol), 之后于-70℃下添加三氟化硼醚合物 (3.26mL, 25.7mmol)。将混合物在冷却中搅拌4小时, 立即用碳酸氢钠溶液淬灭, 并且接着在搅拌下升温至室温。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤且在真空下蒸发至干。色谱法 (石油醚-乙酸乙酯; 9:1) 得到无色油状化合物。(产率: 2.43g, 67%)。

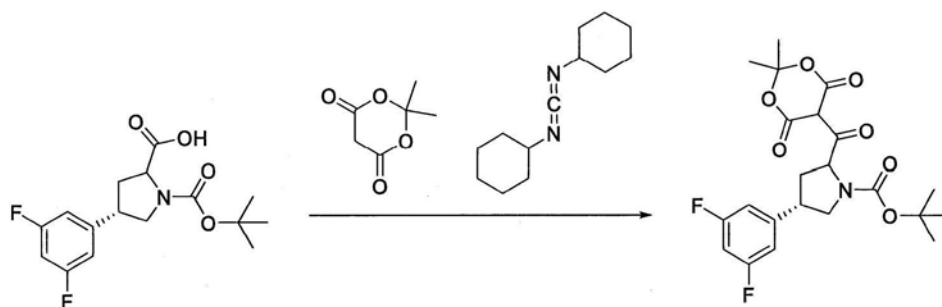
[1016] 步骤9: (4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸



[1018] 向 (4S)-2-氰基-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (2.25g, 7.30mmol) 于乙醇 (25mL) 中的搅拌溶液中添加3M氢氧化钠 (12.16mL, 36.5mmol) 且将溶液轻轻回流 (80℃下的油浴) 3小时。随即, 在真空下除去乙醇且将残余物用水 (30mL) 稀释, 并且接着于10℃-15℃下用2M HCl酸化至pH=2。将混合物用二氯甲烷 (50mL) 萃取, 滤出两相中的不溶性物质, 其后将有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥且蒸发至干, 以产生0.90g微黄色泡沫。(产率: 37%)。

[1019] 步骤10: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

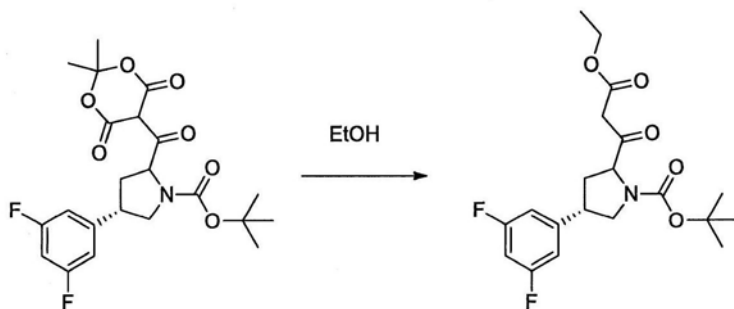
[1020]



[1021] 于0℃-5℃下向(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(0.35g,1.069mmol)、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(0.154g,1.069mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.131g,1.069mmol)的溶液中逐滴添加二环己基甲烷二亚胺(0.221g,1.069mmol)且将混合物在冷却中搅拌2小时。接着将混合物经由硅藻土塞过滤,将滤液用1M HCl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并且接着蒸发至干,以产生油状产物。(产率:0.42g,87%)。

[1022] 步骤11: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

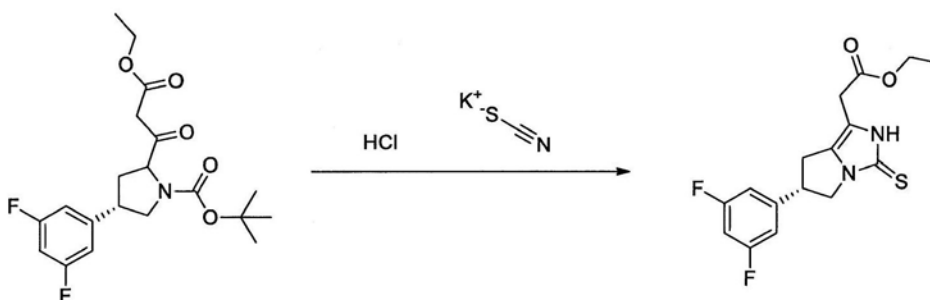
[1023]



[1024] 将(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.41g,0.904mmol)于无水乙醇(5mL)的溶液在回流下搅拌3小时。接着在真空下除去溶剂且使残余物经受色谱法(石油醚-乙酸乙酯;9:1)。产物分离为无色油。(产率:0.124g,34%)。

[1025] 步骤12: ((S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[1026]



[1027] 将(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.11g,0.277mmol)于二乙醚中的2M HCl(1.107mL,2.214mmol)中的溶液于室温下搅拌5小时且接着在真空下除去溶剂。将残余物溶解于乙醇(1.5mL)和水(1.5mL)的混合物中,用硫氰酸钾(0.030g,0.304mmol)处理,之后添加6N HCl(0.023mL,0.138mmol)且接着将混合物于90℃下搅拌3小时。随即,在真空下除去乙醇,并且将残余物用乙酸乙酯-石油醚(2:1)

混合物萃取。将有机相经MgSO₄干燥,蒸发至干且使残余物经色谱法(石油醚-EtOAc;1:1,接着1:2)。产物分离为浅黄色粉末。(产率:0.038g,40%)。

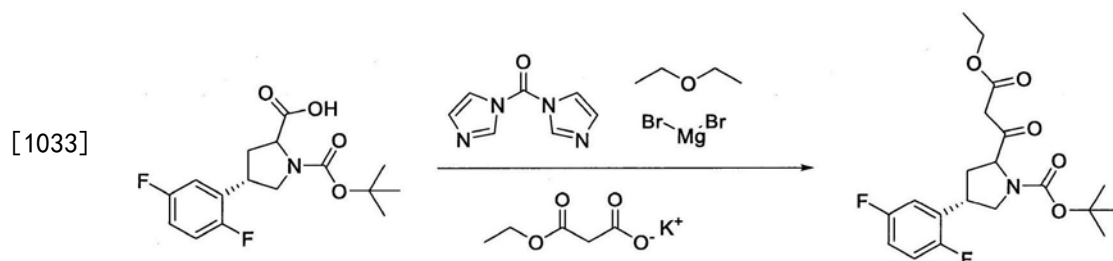
[1028] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.78 (1H, s), 7.13 (3H, m), 4.17 (1H, dd, J=11.1, 7.8Hz), 4.09 (2H, q, J=7.0Hz), 4.09 (1H, m), 3.70 (1H, dd, J=11.2, 7.8Hz), 3.52 (2H, m, J=3.1Hz), 3.20 (1H, dd, J=15.4, 7.9Hz), 2.84 (1H, dd, J=15.4, 8.4Hz), 1.19 (3H, t, J=7.1Hz)。

[1029] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 169.2, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.6, 145.8, 145.8, 145.7, 129.9, 113, 110.7, 110.7, 110.6, 110.6, 102.7, 102.5, 102.3, 60.7, 50.3, 46.4, 30.4, 29.8, 14.1。

[1030] 实施例2: (S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯和

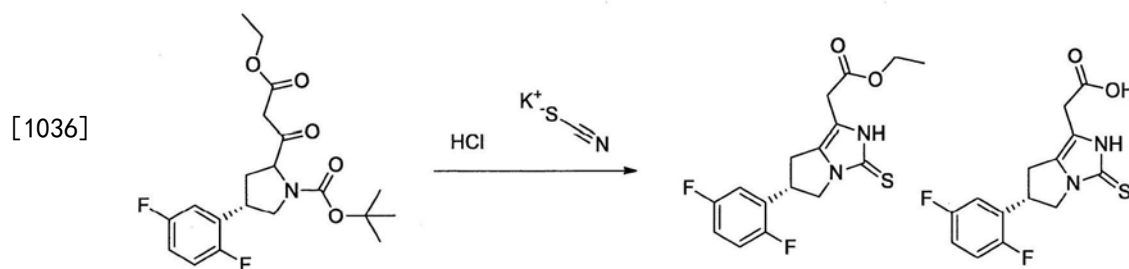
[1031] 实施例3: (S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸

[1032] 步骤1: (4S)-4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1034] 将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾(0.741g, 4.35mmol)和溴化镁二乙醚合物(0.749g, 2.90mmol)于无水四氢呋喃(10ml)的混合物于50℃下在惰性气氛下搅拌6小时。并行地,于0℃-5℃下向(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(以类似于实施例1的步骤9的方式制备)(0.95g, 2.90mmol)于无水四氢呋喃(8.00mL)中的溶液中逐份添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(0.706g, 4.35mmol)且将混合物于室温下搅拌2小时。接着将溶液逐滴添加至第一悬浮液中且将混合物于环境温度下搅拌16小时。随即,将混合物用NaHSO₄水溶液淬灭且接着用乙酸乙酯-石油醚(2:1)混合物萃取。将有机相用碳酸氢钠洗涤,经MgSO₄干燥且蒸发至干。在石油醚-乙酸乙酯(9:1)的混合物中色谱法得到(4S)-4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。(产率:0.56g, 48.6%)。

[1035] 步骤2: (S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯和 (S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸



[1037] 将(4S)-4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.56g, 1.409mmol)于二乙醚中的2M HCl(5.64mL, 11.27mmol)中的溶液于室温下搅拌16小时,其后在真空下除去溶剂,并且将残余物溶解于乙醇(6mL)和水(6mL)的混合物中。将反应混合物用硫氰酸钾(0.151g, 1.550mmol)处理,之后添加6M HCl(0.117mL, 0.705mmol)且接着搅拌2小时,立即在真空下除去乙醇,其后收集所得固体且用水洗涤。将沉淀物溶解于乙酸乙酯中,经MgSO₄干燥,经由二氧化硅垫过滤,并且接着蒸发至干。自石油醚结晶得到灰白色粉末状(S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯。(产率:0.19g, 39%)。

[1038] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.79 (1H, br s), 7.27 (2H, m), 7.18 (1H, m), 4.23 (1H, quin, J=7.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=11.2, 8.0Hz), 4.09 (2H, q, J=7.1Hz), 3.75 (1H, dd, J=11.2, 7.5Hz), 3.52 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J=15.5, 8.0Hz), 2.87 (1H, br dd, J=15.6, 7.8Hz), 1.19 (3H, t, J=7.0Hz)。

[1039] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 169.2, 159, 157.5, 157.1, 155.6, 155.5, 130.1, 130, 130, 129.9, 129.8, 117.2, 117.1, 117, 116.9, 115.5, 115.4, 115.3, 115.3, 115.2, 115.2, 115.1, 115, 113, 60.7, 49.4, 40.3, 29.8, 29.6, 14.1。

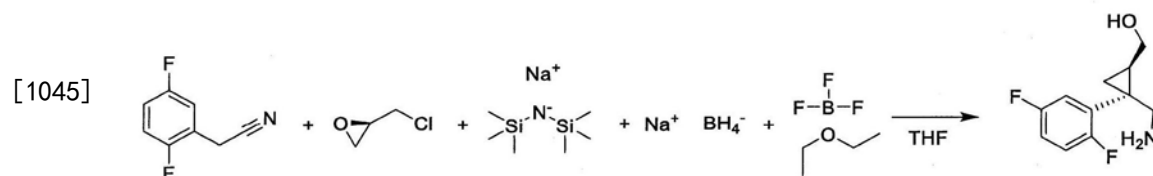
[1040] 将上述程序的水性母液用二氯甲烷萃取。将有机相用NaOH水溶液萃取,接着酸化水相且用二氯甲烷萃取,将有机相经MgSO₄干燥,蒸发至干,以产生67mg (15%产率)灰白色粉末状(S)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸。

[1041] ¹H NMR (DMSO-d₆): 12.58 (1H, br s), 11.75 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.18 (1H, m), 4.22 (1H, quin, J=7.8Hz), 4.14 (1H, dd, J=11.2, 7.9Hz), 3.73 (1H, dd, J=11.3, 7.3Hz), 3.43 (2H, m), 3.21 (1H, dd, J=15.5, 8.0Hz), 2.87 (1H, dd, J=15.4, 7.8Hz)。

[1042] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 170.8, 159.1, 157.5, 157.1, 155.5, 155.5, 130.1, 130, 130, 129.9, 129.5, 117.1, 117.1, 117, 116.9, 115.5, 115.4, 115.3, 115.3, 115.2, 115.1, 115.1, 113.8, 49.4, 40.3, 30, 29.5。

[1043] 实施例4: 2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸甲酯

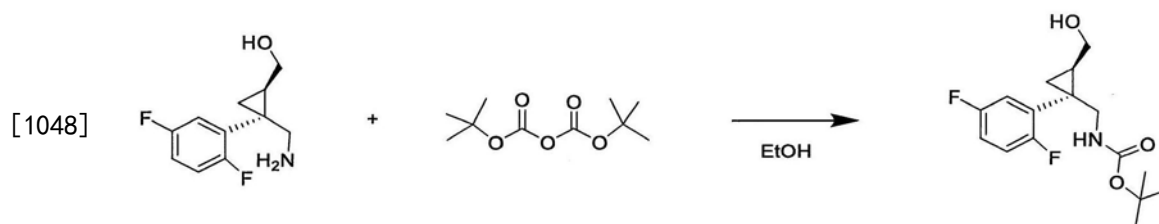
[1044] 步骤1: ((1R,2S)-2-(氨基甲基)-2-(2,5-二氟苯基)环丙基)甲醇



[1046] 于室温下在氮气下向2-(2,5-二氟苯基)乙腈(10.0g, 65.3mmol)于无水四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中添加(R)-2-(氯甲基)环氧乙烷(6.13mL, 78.0mmol)。接着将反应冷却至15℃且于15℃下经2小时的时段逐滴添加四氢呋喃(57.1mL, 114.0mmol)中的2M双(三甲基硅基)胺化钠。随即,使由此获得的红色混合物升温至室温且搅拌3小时。将反应物用无水四氢呋喃(100mL)稀释,冷却至0℃,并且接着添加硼氢化钠(9.88g, 261mmol),之后逐滴添加三氟化硼醚合物(33.10mL, 261mmol)。将混合物升温至室温且搅拌过夜。将所得浅黄色悬浮液冷却至0℃且用2M HCl(196mL, 392mmol)小心淬灭。接着蒸发掉四氢呋喃且用二乙醚

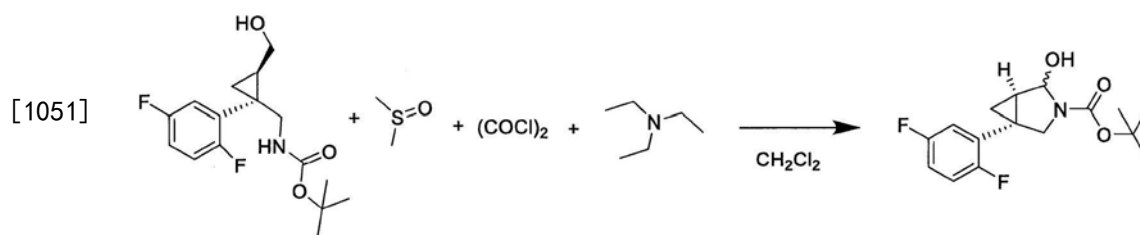
洗涤水相。通过添加3M氢氧化钠将水相的pH设定为pH=10且接着用二氯甲烷萃取。将有机相经MgSO₄干燥,过滤且在真空下蒸发至干,以留下黄色油。(产率:12.91g,74%)。

[1047] 步骤2: ((1S,2R)-1-(2,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯



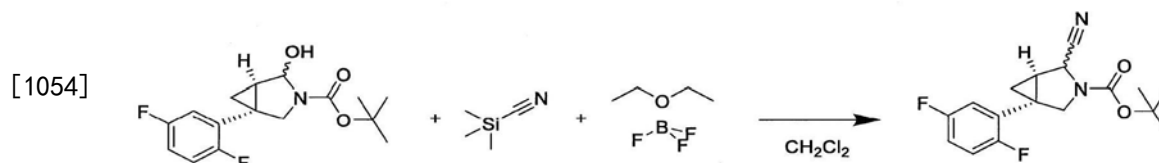
[1049] 向((1R,2S)-2-(氨基甲基)-2-(2,5-二氟苯基)环丙基)甲醇(12.91g,60.5mmol)于乙醇(207mL)中的冰冷溶液中添加二碳酸二-叔丁基酯(13.21g,60.5mmol)。将溶液于室温下搅拌3小时且接着在真空下蒸发掉溶剂。通过色谱法(石油醚-乙酸乙酯)纯化所得黄色油。产物分离为白色粉末。(产率:14.28g,64%)。

[1050] 步骤3: (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-羟基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



[1052] 于-78℃下向草酰二氯(4.39mL,50.10mmol)于无水二氯甲烷(120mL)中的搅拌溶液中逐滴添加二甲亚砜(4.12mL,100.0mmol)于无水二氯甲烷(22mL)中的溶液。将反应混合物在冷却中搅拌15分钟,并且接着逐滴添加((1S,2R)-1-(2,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基甲酸叔丁基酯(14.28g,45.60mmol)于无水二氯甲烷(44mL)中的溶液。将混合物于-78℃下搅拌1小时且接着添加三乙胺(31.8mL,228.0mmol)。将反应逐渐升温至室温且于室温下搅拌2小时。立即将混合物用水洗涤三次,经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干,以产生黄色油。(产率:14.5g,≈100%)。

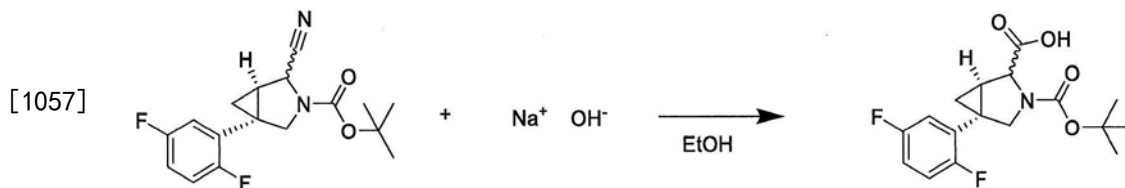
[1053] 步骤4: (1S,5R)-4-氰基-1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



[1055] 于室温下在氮气下向(1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-羟基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(14.2g,45.60mmol)于无水二氯甲烷(230mL)中的搅拌溶液中添加三甲基硅烷甲腈(16.33mL,122.0mmol)。接着将溶液冷却至-78℃且逐滴添加三氟化硼醚合物(16.83mL,134.0mmol)。将反应混合物在冷却中搅拌4小时,并且接着添加碳酸氢钠饱和溶液且升温至室温。分离有机相且用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤

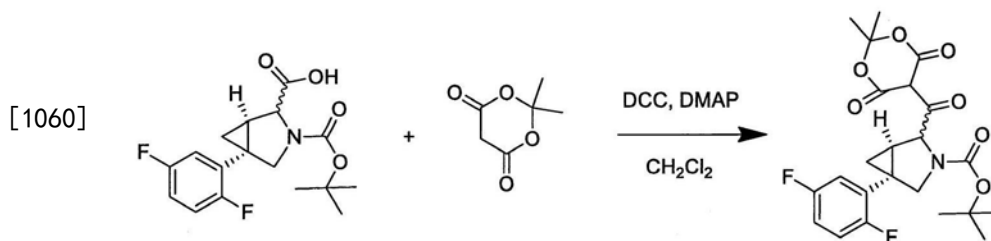
且蒸发至干,以留下黄色油。(产率:14.9g,92%)。

[1056] 步骤5: (1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸



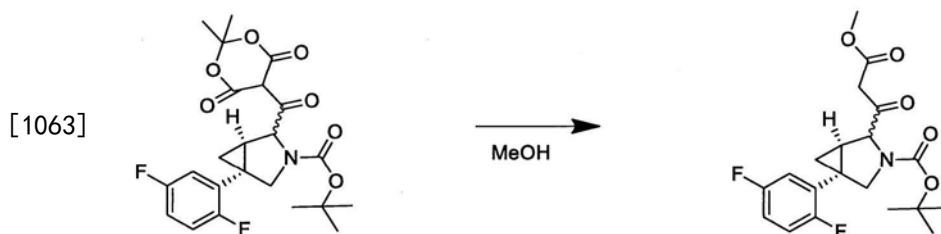
[1058] 于室温下向 (1S,5R)-4-氰基-1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (14.61g,45.6mmol) 于乙醇 (145mL) 中的搅拌溶液中添加3M氢氧化钠溶液 (76mL,228.0mmol)。将溶液于80℃下加热4小时且接着冷却至室温。随即,蒸发掉乙醇且将水相用2M HCl溶液酸化且接着用二氯甲烷-异丙醇 (7:3) 混合物萃取。将有机相经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干,以留下黄色油,其在静置时固化。(产率:17.0g,93%)。

[1059] 步骤6: (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



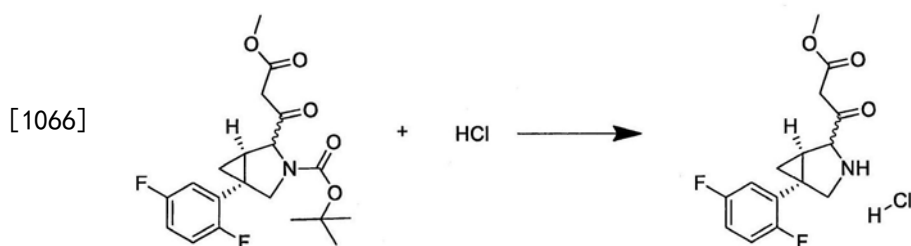
[1061] 于室温下向 (1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (2.5g,7.37mmol) 于二氯甲烷 (50mL) 中的搅拌溶液中添加2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (1.062g,7.37mmol),之后添加N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.900g,7.37mmol)。将由此获得的溶液冷却至0℃且逐滴添加N,N'-二环己基碳二亚胺 (1.520g,7.37mmol) 于二氯甲烷中的溶液。将混合物在冷却中搅拌2小时,并且接着经由硅藻土塞过滤。将滤液用1M HCl以及盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干,以产生黄色半固体。产率:3.45g,100%。

[1062] 步骤7: (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



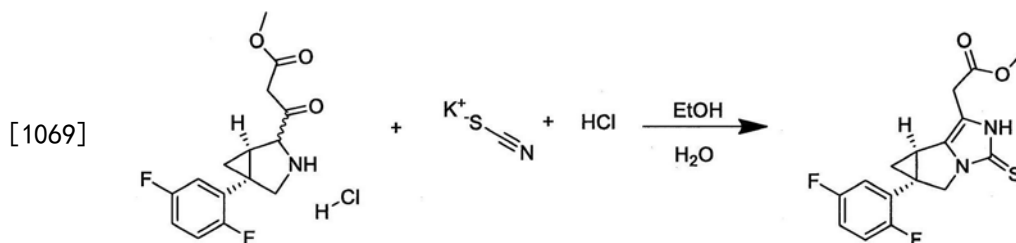
[1064] 将 (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (3.43g,7.37mmol) 于无水甲醇 (40mL) 中的溶液在惰性气氛下回流加热3.5小时。接着将溶液冷却至室温且蒸发掉溶剂。通过色谱法 (石油醚-乙酸乙酯;9/1,4/1,2/1,接着1/1) 纯化所得黄色油。产物分离为无色油。(产率:1.84g,53%)。

[1065] 步骤8:3-((1R,5S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-3-氧代丙酸甲酯盐酸盐



[1067] 将(1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(3-甲氧基-3-氧代丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(1.79g,4.53mmol)在2M含醚HCl溶液(18.11mL,36.2mmol)中搅拌8小时。随即,将反应混合物蒸发至干,以留下白色泡沫状产物。(产率:1.14g,76%)。

[1068] 步骤9:2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸甲酯



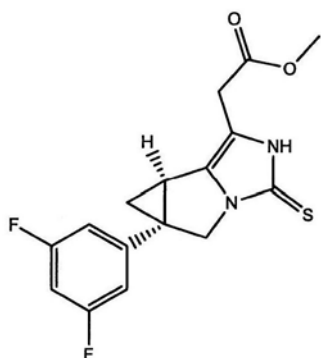
[1070] 向3-((1R,5S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-3-氧代丙酸甲酯盐酸盐(1.14g,3.44mmol)于乙醇(14mL)和水(14mL)的混合物中的搅拌溶液中添加硫氰酸钾(0.367g,3.78mmol),之后添加浓HCl(0.14mL,1.718mmol)。将溶液回流加热5小时,接着冷却至室温且蒸发至干。用二氯甲烷自水相萃取所得油。将有机相经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干。通过色谱法(二氯甲烷-甲醇;98:2,接着95:5)、接着再次色谱法(石油醚-乙酸乙酯;1:1,接着1:2)分离由此获得的黄色油。产物分离为黄色固体。(产率:90mg,7%)。

[1071] ¹H NMR (DMSO_{d6}): 11.73 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.10 (1H, br d, J=12.3Hz), 3.82 (1H, d, J=12.0Hz), 3.66 (3H, s), 3.59 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=8.2, 4.3Hz), 1.67 (1H, dd, J=8.2, 5.4Hz), 1.14 (1H, br t, J=4.7Hz)。

[1072] ¹³C NMR (DMSO_{d6}): 169.7, 158.8, 158.6, 157.2, 157, 156.3, 132.3, 128.6, 128.5, 128.4, 117.2, 117.1, 117, 117, 116.8, 116.8, 116, 115.9, 115.8, 115.7, 112.2, 52, 51.6, 51.5, 32.5, 29.6, 22.2, 20.7。

[1073] 实施例5:2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸甲酯。

[1074]



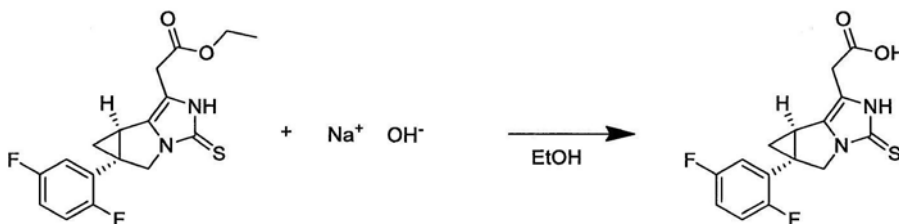
[1075] 通过如针对实施例4所述的类似程序将(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸转化成2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸甲酯且产物分离为黄色固体。

[1076] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 7.11 (3H, m), 4.20 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.65 (3H, s), 3.57 (2H, m), 2.97 (1H, dd, $J=8.2, 4.4\text{Hz}$), 1.70 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1077] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.7, 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.5, 144.8, 144.7, 144.7, 132.3, 112, 110, 110, 109.9, 109.8, 102.3, 102.1, 102, 52, 50.7, 36.2, 29.6, 25.2, 22.9。

[1078] 实施例6: 2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[1079]



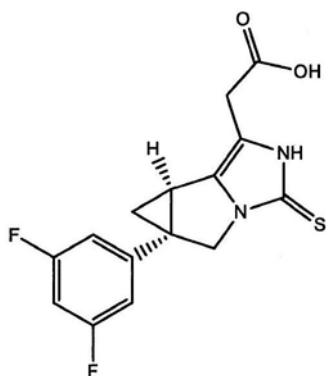
[1080] 于室温下向2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(以类似于实施例4的方式制备)(275mg, 0.785mmol)于乙醇(3mL)中的搅拌溶液中添加1M氢氧化钠(0.942mL, 0.942mmol)且将溶液搅拌2小时。随即,添加第二批1M氢氧化钠(0.942mL, 0.942mmol)且将反应搅拌额外1小时。接着在真空下除去乙醇且用二氯甲烷萃取水相。通过添加HCL水溶液将水相酸化至 $\text{pH}=1$ 且接着用二氯甲烷萃取。将有机相蒸发至干,以产生黄色泡沫状产物。(产率: 0.206g, 76%)。

[1081] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.57 (1H, br s), 11.70 (1H, s), 7.29 (1H, td, $J=9.4, 4.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, ddd, $J=9.1, 5.9, 3.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 4.09 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 2.87 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.66 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1082] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 158.8, 158.6, 157.2, 157, 157, 156.1, 132.1, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 117.2, 117.1, 117, 117, 116.9, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 113, 51.6, 51.5, 32.5, 29.9, 22.3, 20.7。

[1083] 实施例7: 2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[1084]



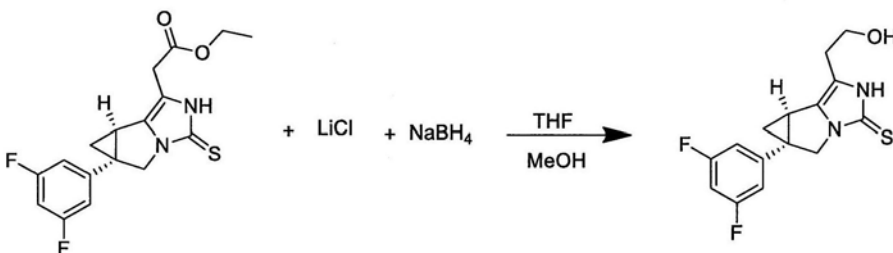
[1085] 化合物通过如针对实施例6所述的类似程序制备且产物分离为黄色固体。

[1086] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 12.60 (1H, br s), 11.69 (1H, s), 7.10 (3H, m), 4.20 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.45 (2H, m), 2.98 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 1.70 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1087] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 170.7, 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.3, 144.9, 144.8, 144.7, 132, 112.8, 110, 110, 109.8, 109.8, 102.3, 102.1, 101.9, 50.7, 36.2, 29.9, 25.3, 22.9。

[1088] 实施例8: (5a*S*, 6a*R*)-5a-(3,5-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-3(2H)-硫酮

[1089]



[1090] 向2-((5a*S*, 6a*R*)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)乙酸乙酯(300mg, 0.856mmol) (类似于实施例5)于无水甲醇(2.3mL)和无水四氢呋喃(2.3mL)的混合物中的搅拌溶液中添加氯化锂(0.061mL, 3.00mmol)。接着将反应混合物冷却至0℃且逐份添加硼氢化钠(113mg, 3.00mmol)。使由此获得的白色悬浮液升温至室温且搅拌24小时。随即,添加水且将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤且蒸发至干,以留下黄色油。色谱法(石油醚-乙酸乙酯;1:1,1:4,接着二氯甲烷中的5%甲醇)、之后与庚烷一起研磨得到浅黄色固体状产物。(产率:0.065g, 23%)。

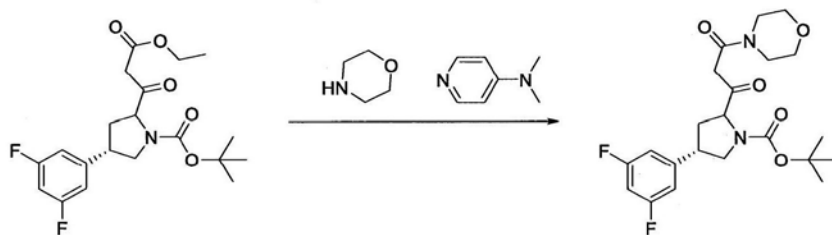
[1091] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.64 (1H, s), 7.10 (3H, m), 4.74 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.59 (2H, m), 2.98 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{Hz}$), 2.53 (2H, td, $J=6.8, 2.9\text{Hz}$), 1.65 (1H, dd, $J=8.1, 5.2\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1092] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 155.9, 145.1, 145.1, 145, 130.9, 116.8, 109.9, 109.9, 109.8, 109.8, 102.2, 102, 101.9, 59.4, 50.5, 36, 28, 25.6, 22.9。

[1093] 实施例9: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙酮

[1094] 步骤1: (4*S*)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

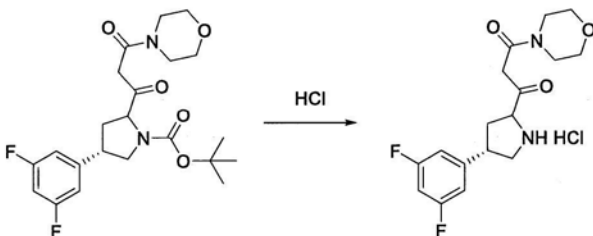
[1095]



[1096] 将(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(根据实施例2的步骤1的方案制备)(0.74g,1.862mmol)、吗啉(0.324mL,3.72mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.068g,0.559mmol)于甲苯(3mL)中的混合物于100℃下搅拌20小时。接着将反应物用乙酸乙酯-石油醚(1:1)混合物稀释且用1M HCl洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,汽提至干燥且通过在乙酸乙酯-石油醚(1:1)混合物色谱纯化,以产生(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。产率:0.634g,78%。

[1097] 步骤2: 1-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-3-吗啉代丙烷-1,3-二酮盐酸盐

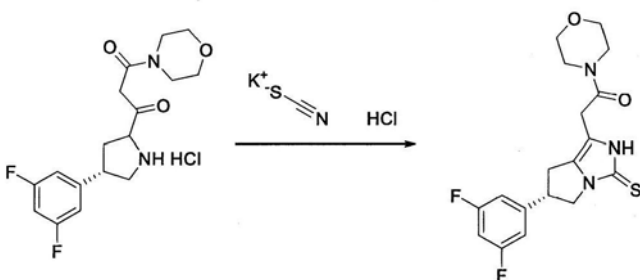
[1098]



[1099] 将(4S)-4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-吗啉代-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.66g,1.505mmol)于二噁烷中的4M HCl(7.53mL,30.1mmol)中的溶液于室温下搅拌4小时。随即,将反应混合物用二乙醚稀释,收集所得固体,分别用二乙醚和石油醚洗涤,并且接着于50℃下在真空中干燥,以产生白色粉末状1-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-3-吗啉代丙烷-1,3-二酮盐酸盐。产率:0.52g,92%。

[1100] 步骤3: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[1101]



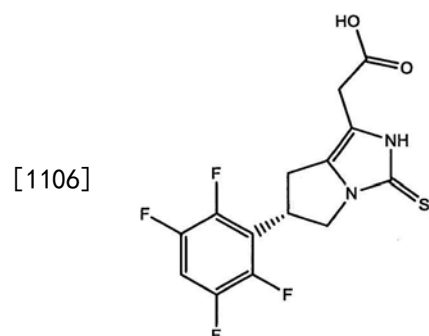
[1102] 将1-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-3-吗啉代丙烷-1,3-二酮盐酸盐(0.52g,1.387mmol)、硫氰酸钾(0.148g,1.526mmol)和6M HCl(0.12mL,0.69mmol)于乙醇(7mL)和水(7.00mL)的混合物中的溶液在回流下搅拌1小时。在真空下蒸发乙醇。将水相用乙酸乙酯萃取,将有机相用石油醚稀释而不干燥,直至发生结晶。收集所得固体且自DCM-石油醚混合物重结晶,以产生白色粉末状(S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮。(产率:0.051g,9%。)

[1103] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.66 (1H, s), 7.12 (3H, br d, J=8.2Hz), 4.16 (1H, dd, J=11.1,

7.8Hz), 4.07 (1H, quin, $J=7.8\text{Hz}$), 3.69 (1H, dd, $J=11.1, 7.8\text{Hz}$), 3.56 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.46 (4H, m), 3.15 (1H, br dd, $J=15.2, 7.8\text{Hz}$), 2.80 (1H, br dd, $J=15.3, 8.2\text{Hz}$)。

[1104] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.4, 145.9, 145.8, 145.8, 129.4, 114.4, 110.7, 110.7, 110.6, 110.6, 102.6, 102.5, 102.3, 66, 50.2, 46.4, 45.7, 41.7, 30.5, 28.8。

[1105] 实施例10: (S)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

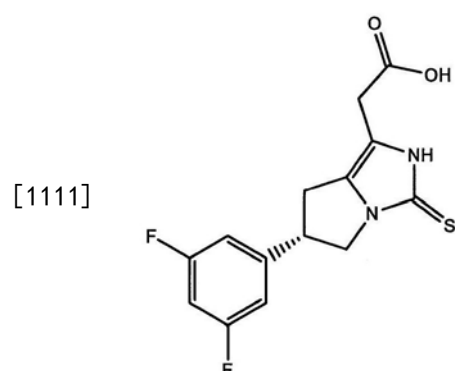


[1107] 化合物以类似于实施例3的方式从(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为灰白色粉末。

[1108] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.58 (1H, m), 11.79 (1H, s), 7.85 (1H, m), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.41 (2H, s), 3.30 (1H, br dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$)。

[1109] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 155.3, 146.4, 145.3, 144.7, 143.7, 129.4, 120.5, 120.4, 120.3, 113.5, 105.9, 105.7, 105.6, 48.5, 35.7, 30, 29.1。

[1110] 实施例11: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

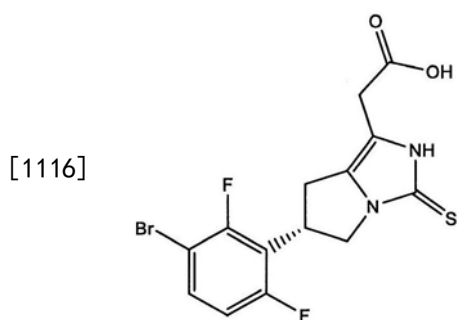


[1112] 化合物以类似于实施例3的方式从(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为灰白色粉末。

[1113] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.58 (1H, br s), 11.74 (1H, br s), 7.13 (3H, m), 4.16 (1H, dd, $J=11.2, 7.9\text{Hz}$), 4.08 (1H, quin, $J=8.0\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=11.2, 7.8\text{Hz}$), 3.42 (2H, m), 3.20 (1H, dd, $J=15.4, 7.8\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=15.4, 8.4\text{Hz}$)。

[1114] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 155.5, 145.9, 145.8, 145.7, 129.7, 113.6, 110.8, 110.7, 110.6, 110.6, 102.7, 102.5, 102.3, 50.3, 46.4, 30.4, 29.9。

[1115] 实施例12: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

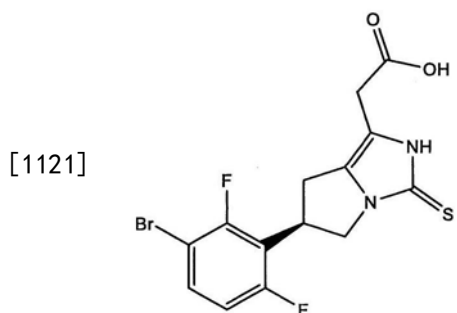


[1117] 化合物以类似于实施例3的方式从(4S)-4-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为微黄色固体。

[1118] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.56 (2H, m), 11.78 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=5.8, 8.1, 8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, dt, $J=1.4, 9.4\text{Hz}$), 4.46 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.41 (2H, s), 3.26 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[1119] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.3, 132.5, 132.4, 129.6, 118.8, 118.7, 118.5, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 113.4, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 48.7, 35.6, 29.9, 29.2。

[1120] 实施例13: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸



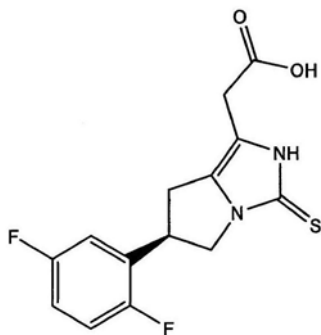
[1122] 化合物以类似于实施例3的方式从(4R)-4-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为微黄色固体。

[1123] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.56 (1H, br s), 11.78 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=5.8, 8.1, 8.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, dt, $J=1.4, 9.6\text{Hz}$), 4.46 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.7, 8.0\text{Hz}$), 3.41 (2H, m), 3.26 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$)。

[1124] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.3, 132.5, 132.4, 129.6, 118.8, 118.7, 118.5, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 113.3, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 48.7, 35.6, 29.9, 29.2。

[1125] 实施例14: (R)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[1126]



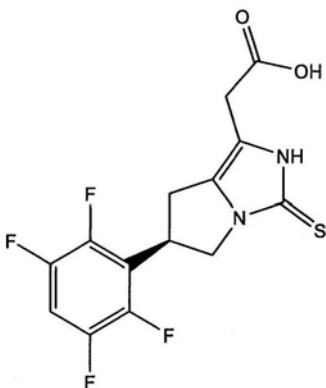
[1127] 化合物以类似于实施例3的方式从(4R)-4-(2,5-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为浅黄色固体。

[1128] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 12.60 (1H, s br) , 11.78 (1H, s) , 7.32–7.26 (2H, m) , 7.18 (1H, m) , 4.22 (1H, quin, $J=7.8\text{Hz}$) , 4.14 (1H, dd, $J=11.3, 7.9\text{Hz}$) , 3.73 (1H, dd, $J=11.3, 7.5\text{Hz}$) , 3.40 (2H, m) , 3.21 (1H, dd, $J=15.5, 8.0\text{Hz}$) , 2.86 (1H, dd, $J=15.5, 7.8\text{Hz}$) .

[1129] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.8, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 157.1, 157.1, 155.5, 155.5, 155.5, 130.1, 130.1, 130, 130, 129.5, 117.2, 117.1, 117, 116.9, 115.5, 115.4, 115.3, 115.3, 115.2, 115.1, 115.1, 113.8, 49.4, 40.3, 30, 29.5.

[1130] 实施例15: (R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[1131]



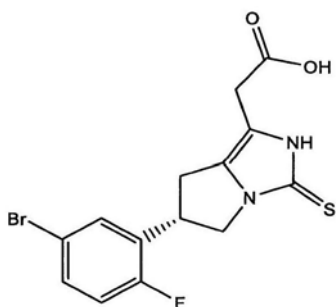
[1132] 化合物以类似于实施例3的方式从(4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为浅奶油色粉末。

[1133] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 12.58 (1H, br s), 11.80 (1H, s), 7.86 (1H, m), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.41 (2H, s), 3.30 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[1134] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 155.3, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 129.4, 120.5, 120.3, 120.2, 113.4, 105.9, 105.7, 105.6, 48.5, 35.7, 29.9, 29.1.

[1135] 实施例16: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[1136]



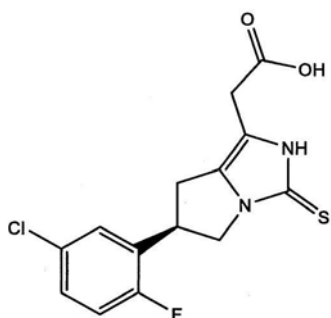
[1137] 化合物以类似于实施例3的方式从(4S)-4-(5-溴-2-氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为黄色固体。

[1138] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.58 (1H, br s), 11.76 (1H, br s), 7.59 (1H, dd, $J=6.6, 2.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, ddd, $J=8.8, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=10.3, 8.8\text{Hz}$), 4.22 (1H, quin, $J=7.9\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.2, 8.1\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.2, 7.5\text{Hz}$), 3.43 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.4, 7.9\text{Hz}$)。

[1139] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 160.3, 158.7, 155.5, 131.9, 131.8, 131.4, 131.4, 130.7, 130.6, 129.5, 118, 117.9, 116.5, 116.5, 113.7, 49.3, 40.4, 29.9, 29.4。

[1140] 实施例17: (R)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[1141]



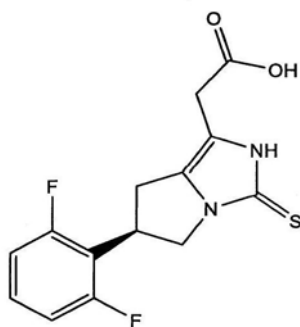
[1142] 化合物以类似于实施例3的方式从(4R)-4-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为浅黄色固体。

[1143] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.54 (1H, m), 11.75 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$), 4.22 (1H, quin, $J=7.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.2, 8.0\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.3, 7.5\text{Hz}$), 3.42 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.6, 7.8\text{Hz}$)。

[1144] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 159.8, 158.2, 155.5, 130.3, 130.2, 129.5, 128.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 117.6, 117.4, 113.7, 49.3, 40.4, 29.9, 29.4。

[1145] 实施例18: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[1146]



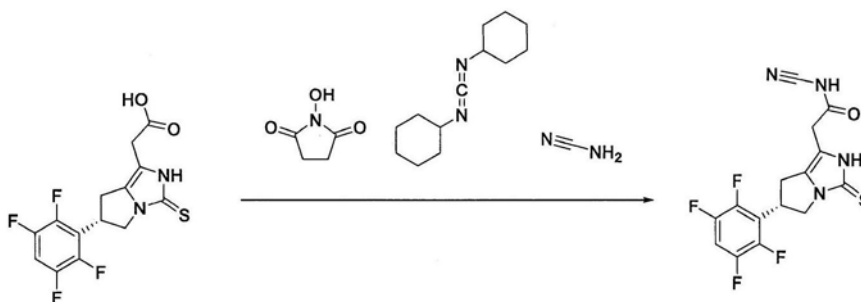
[1147] 化合物以类似于实施例3的方式从(4R)-4-(2,6-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为淡粉色固体。

[1148] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.55 (1H, br s), 11.76 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.13 (2H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=10.6, 9.9\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.3, 8.4\text{Hz}$), 3.41 (2H, m), 3.24 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.7, 8.7\text{Hz}$)。

[1149] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 161.6, 161.6, 160, 159.9, 155.3, 129.8, 129.7, 129.7, 116.5, 116.4, 113.3, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 48.7, 35.3, 29.9, 29.3。

[1150] 实施例19: (S)-N-氰基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1151]



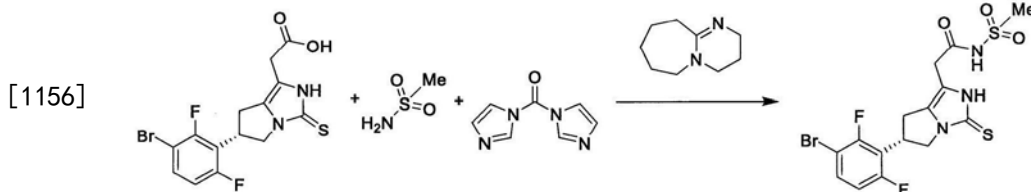
[1152] 向(S)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例10) (0.035g, 0.1mmol) 于乙腈(1ml)中的搅拌悬浮液中添加1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(0.012g, 0.100mmol), 之后添加N,N'-甲烷二亚基二环己胺(0.021g, 0.100mmol)。将反应物于室温下搅拌1小时。将混合物用N,N-二甲基甲酰胺(1mL)稀释, 其后添加氰胺(4.20mg, 0.100mmol), 之后添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.017ml, 0.100mmol) 且将混合物于室温下搅拌16小时。随即, 滤出不溶性物质, 将滤液用盐水稀释, 酸化, 并且接着用二氯甲烷萃取。将有机相经 MgSO_4 干燥且接着在减压下浓缩。在与石油醚一起研磨后产物结晶为米色粉末。(产率: 0.015g, 40%。)

[1153] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.94 (1H, br), 11.79 (1H, s), 7.86 (1H, m), 4.50 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=11.4, 9.4\text{Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=11.7, 7.9\text{Hz}$), 3.56 (2H, br s), 3.30 (1H, br dd, $J=16.0, 9.2\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=16.0, 8.1\text{Hz}$)。

[1154] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.8, 155.8, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.8, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 130.4, 120.3, 120.2, 120.1, 111.7, 108.3, 105.9, 105.8, 105.6, 48.5, 35.8, 30.8, 29.1。

[1155] 实施例20: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并

[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺

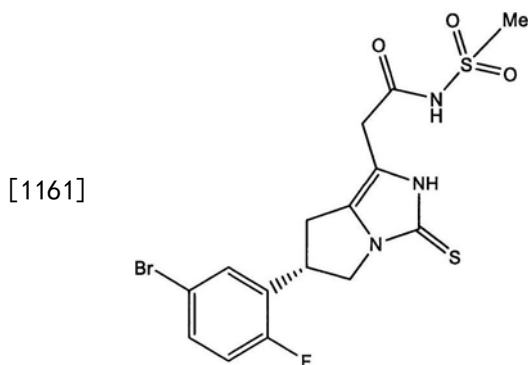


[1157] 于室温下向(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例12)(100mg,0.257mmol)于无水二氯甲烷(3mL)中的搅拌悬浮液中逐份添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(45.8mg,0.283mmol)以产生澄清溶液。将混合物搅拌30分钟,并且接着添加甲烷磺酰胺(26.9mg,0.283mmol),之后添加2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓(0.039mL,0.257mmol)且将混合物于室温下搅拌16小时。将混合物倾倒至1N HCl上且用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤且经MgSO₄干燥。在真空中浓缩溶剂,并且接着通过在二氯甲烷-甲醇(9:1)的混合物中色谱进行纯化。自二乙醚-异丙醇混合物重结晶得到褐色固体状(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺。产率:30mg,22%。

[1158] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.67 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, J=5.8, 8.1, 8.8Hz), 7.17 (1H, dt, J=1.4, 9.4Hz), 4.43 (1H, quin, J=8.7Hz), 4.14 (1H, dd, J=11.4, 9.3Hz), 3.72 (1H, dd, J=11.6, 8.1Hz), 3.25 (2H, s), 3.25 (1H, dd, J=9.5, 15.6Hz), 2.95 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=15.9, 8.4Hz)。

[1159] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 171, 160.9, 160.8, 159.2, 159.2, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 154.8, 132.5, 132.4, 129.2, 118.8, 118.7, 118.5, 114.6, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 104.1, 103.9, 48.5, 40.5, 35.7, 33.5, 29.5。

[1160] 实施例21: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺



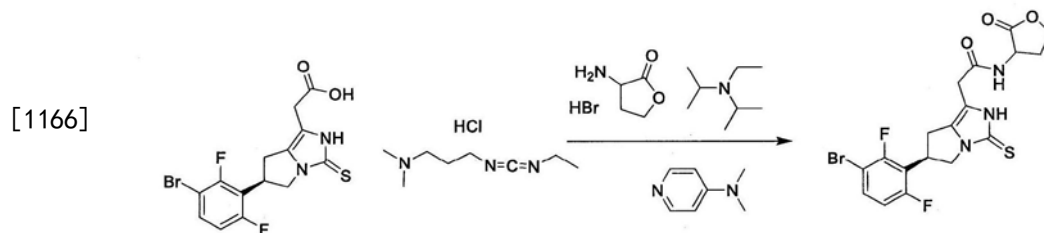
[1162] 化合物以类似于实施例20的方式从(S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为黄色固体。

[1163] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.90 (1H, br), 11.72 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=6.6, 2.2Hz), 7.53 (1H, ddd, J=8.6, 4.4, 2.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=10.1, 9.0Hz), 4.21 (1H, quin, J=7.9Hz), 4.13 (1H, dd, J=11.1, 8.3Hz), 3.73 (1H, dd, J=11.2, 7.7Hz), 3.40 (2H, m), 3.21 (1H, br dd, J=15.4, 8.1Hz), 3.12 (3H, s), 2.88 (1H, br dd, J=15.4, 8.1Hz)。

[1164] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 169.5, 160.3, 158.7, 155.4, 131.9, 131.8, 131.4, 131.4, 130.7,

130.6, 129.7, 118, 117.9, 116.5, 113.5, 49.2, 40.8, 40.4, 32.4, 29.6。

[1165] 实施例22: 2-(R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-氧代四氢呋喃-3-基)乙酰胺



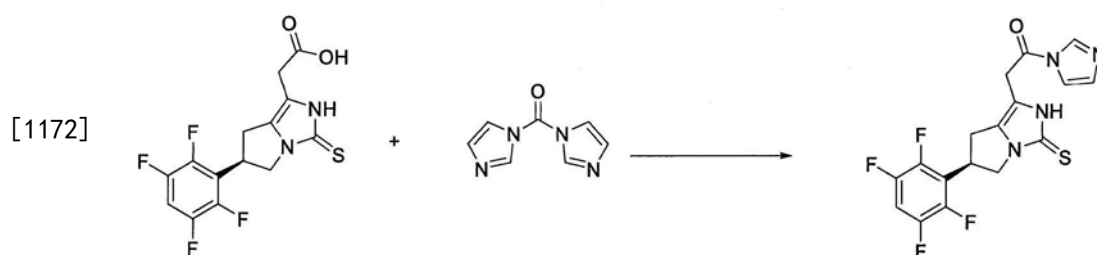
[1167] 将(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例13)(70mg, 0.180mmol)、3-氨基二氢呋喃-2(3H)-酮氢溴化物(32.7mg, 0.180mmol)、3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(34.5mg, 0.180mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(24.17mg, 0.198mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.041mL, 0.234mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物于室温下搅拌3h。随即,在减压下除去溶剂且将残余物用乙酸乙酯稀释。将混合物分别用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机相经MgSO₄干燥且接着蒸发。在二氯甲烷/甲醇(9:1)的混合物中色谱法得到黄色固体状标题产物。产率:50mg, 53%。

[1168] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.80 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J=7.8, 4.5Hz), 7.73 (1H, ddd, J=5.8, 8.1, 8.8Hz), 7.17 (1H, dt, J=1.4, 9.6Hz), 4.57 (1H, dtd, J=10.6, 8.7, 8.7, 2.4Hz), 4.44 (1H, d, quin, J=8.7, 3.9Hz), 4.34 (1H, dt, J=1.3, 9.0Hz), 4.20 (1H, ddd, J=10.5, 8.7, 6.6Hz), 4.15 (1H, dd, J=9.5, 11.3Hz), 3.73 (1H, dd, J=11.5, 8.1Hz), 3.31 (2H, t, J=5.9Hz), 3.23 (1H, td, J=15.6, 9.4Hz), 2.87 (1H, ddd, J=15.7, 10.7, 9.1Hz), 2.39 (1H, m), 2.15 (1H, m)。

[1169] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.2, 167.8, 160.8, 160.8, 159.2, 159.2, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.2, 132.5, 132.4, 129.5, 129.5, 118.7, 118.6, 118.6, 118.5, 118.4, 118.4, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 65.3, 48.6, 48.5, 48.1, 35.7, 35.7, 31.2, 29.3, 28.2, 28.2。

[1170] 实施例23: (R)-N-(甲基磺酰基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

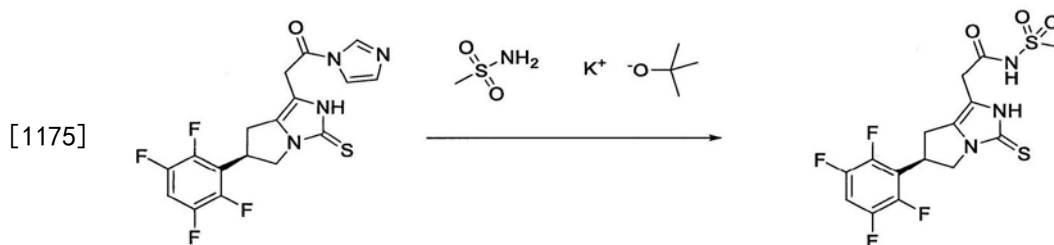
[1171] 步骤1: (R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮



[1173] 于室温下向(R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例15)(1.8g, 5.20mmol)于无水二氯甲烷(35mL)中的搅拌悬

浮液中逐份添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.011g,6.24mmol)。将混合物额外搅拌30分钟,收集所得固体,用石油醚洗涤且风干,以产生米色粉末状(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮。产率:1.70g,83%。

[1174] 步骤2: (R)-N-(甲基磺酰基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

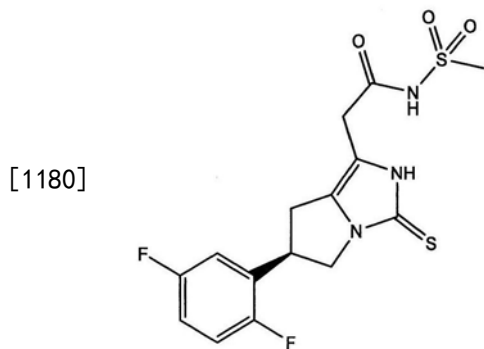


[1176] 于室温下向甲烷磺酰胺(0.132g,1.388mmol)和叔丁醇钾(0.142g,1.261mmol)的搅拌悬浮液中添加无水N,N-二甲基甲酰胺(1.mL)。随即,添加(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮(0.5g,1.261mmol),并且继续搅拌30分钟。将反应混合物蒸发至干且将残余物分配在乙酸乙酯(50mL)与1M HCl(25mL)之间。将有机相经MgSO₄干燥,并且接着蒸发至干。将固体在乙酸乙酯中制成浆液。过滤获得的固体,分别用乙酸乙酯和二乙醚洗涤,并且接着干燥以产生浅褐色粉末状(R)-N-(甲基磺酰基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺。产率:0.28g,52%。

[1177] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.93 (1H, br s), 11.83 (1H, s), 7.86 (1H, m), 4.50 (1H, quin, J=8.5Hz), 4.19 (1H, dd, J=11.5, 9.3Hz), 3.79 (1H, dd, J=11.6, 7.8Hz), 3.49 (2H, m), 3.29 (1H, dd, J=15.9, 9.3Hz), 3.24 (3H, m), 2.92 (1H, dd, J=8.2, 16.0Hz)。

[1178] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 168.3, 155.6, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 130, 120.4, 120.3, 120.2, 112.2, 105.9, 105.7, 105.6, 48.5, 41.1, 35.7, 31.5, 29.1。

[1179] 实施例24: (R)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺

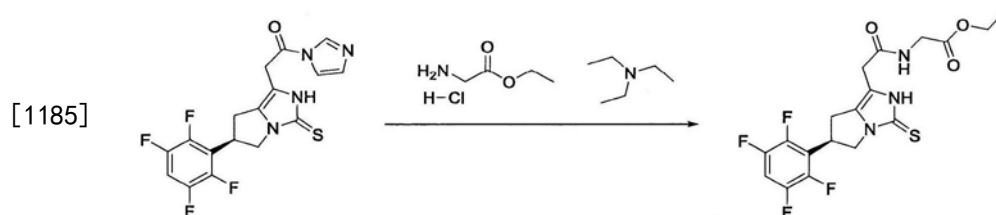


[1181] 化合物以类似于实施例23的方式从(R)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例14)制备且分离为黄色固体。

[1182] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.93 (1H, br s), 11.78 (1H, s), 7.28 (2H, m), 7.18 (1H, m), 4.23 (1H, quin, $J=7.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.2, 8.0\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.2, 7.6\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 3.25 (3H, s), 3.22 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.87 (1H, br dd, $J=15.6, 7.9\text{Hz}$)。

[1183] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.3, 159, 157.4, 157.1, 155.7, 155.5, 130.2, 130, 129.9, 129.9, 129.8, 117.1, 117.1, 117, 116.9, 115.5, 115.4, 115.3, 115.3, 115.3, 115.1, 115.1, 112.4, 49.3, 41.1, 40.2, 40, 31.5, 29.6。

[1184] 实施例25: (R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰基) 甘氨酸乙酯

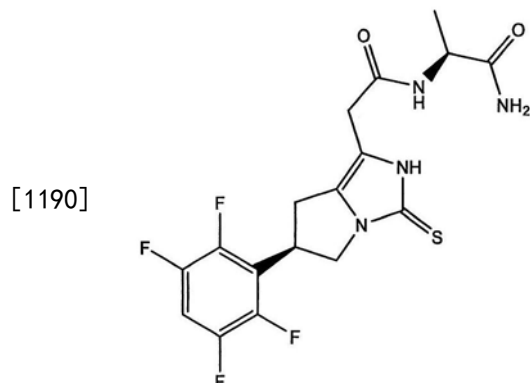


[1186] 向氨基乙酸乙基酯盐酸盐 (0.070g, 0.505mmol) 和三乙胺 (0.07mL, 0.505mmol) 于无水四氢呋喃 (2mL) 和无水N,N-二甲基甲酰胺 (0.2mL) 的混合物中的搅拌混合物中添加 (R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮 (实施例23, 步骤1) (0.1g, 0.252mmol)。将反应混合物搅拌30分钟, 并且接着用乙酸乙酯稀释。将有机相分别用碳酸氢钠溶液和1N HCl洗涤。经 MgSO_4 干燥后, 在真空下除去溶剂。自二乙醚结晶得到浅米色粉末状标题化合物。产率: 0.053g, 49%。

[1187] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.77 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 4.07 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.82 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.32 (2H, m), 3.26 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$), 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1188] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 169.7, 168.2, 155.3, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 129.2, 120.3, 120.2, 120.1, 113.9, 105.9, 105.7, 105.6, 60.4, 48.4, 40.9, 35.8, 31.1, 29.2, 14。

[1189] 实施例26: (S)-2-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰氨基) 丙酰胺



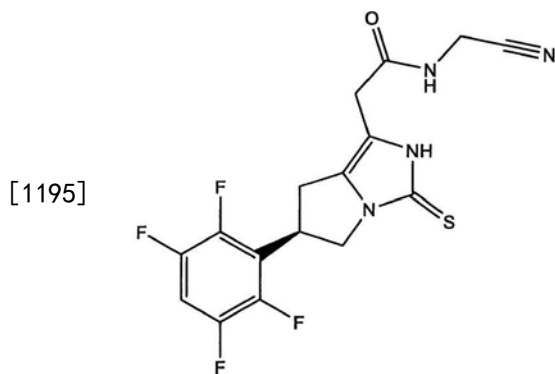
[1191] 化合物以类似于实施例25的方式从 (R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟

苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮(实施例23,步骤1) 制备且分离为米色粉末。

[1192] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 7.34 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (2H, m), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.30 (2H, s), 3.26 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=8.2, 15.9\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$)。

[1193] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 174.1, 167.3, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.4, 120.3, 120.2, 114.4, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 48.2, 35.8, 31.3, 29.2, 18.3。

[1194] 实施例27: (R)-N-(氰基甲基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺



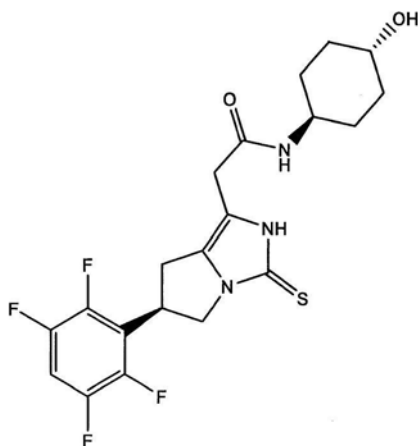
[1196] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮(实施例23,步骤1) 制备且分离为米色粉末。

[1197] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.82 (1H, s), 8.66 (1H, br t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.86 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 4.14 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.35 (2H, m), 3.26 (1H, br dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$), 2.90 (1H, m)。

[1198] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.5, 155.5, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 129.5, 120.3, 120.2, 120.1, 117.6, 113.4, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 35.8, 30.9, 29.1, 27.2。

[1199] 实施例28: N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[1200]



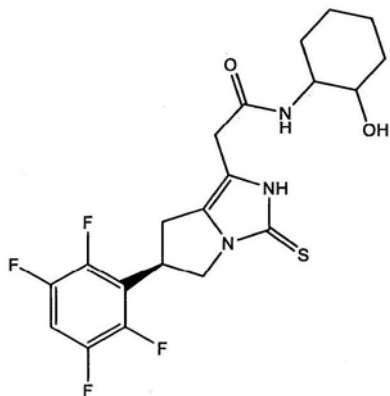
[1201] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮(实施例23,步骤1)制备且分离为褐色粉末。

[1202] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 4.48 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=9.4, 11.6\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=7.8, 11.6\text{Hz}$), 3.43 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.24 (1H, br dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 2.87 (1H, dd, $J=7.8, 15.8\text{Hz}$), 1.77 (2H, m), 1.73 (2H, br m), 1.16 (4H, m)。

[1203] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.7, 155.1, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 143.5, 128.7, 120.5, 120.4, 120.3, 114.5, 105.8, 105.7, 105.5, 68.1, 48.4, 47.4, 35.7, 33.9, 31.5, 30.2, 29.3。

[1204] 实施例29: N-(2-羟基环己基)-2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1205]



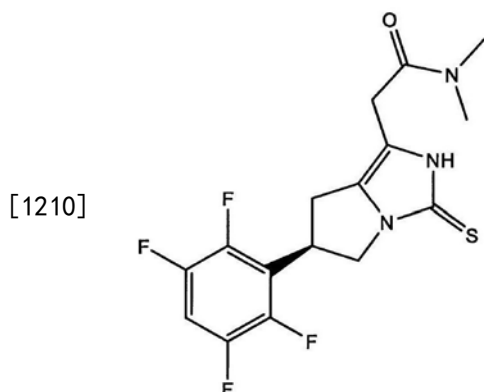
[1206] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮(实施例23,步骤1)制备且分离为褐色粉末。

[1207] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, m), 7.84 (2H, m), 4.47 (1H, m), 4.17 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.32-3.16 (4H, m), 2.89 (1H, m), 2.07-1.0 (8H, 若干多重峰)。

[1208] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.2, 167.2, 155.1, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.8,

120.5, 120.4, 120.3, 120.3, 120.2, 114.7, 105.9, 105.7, 105.5, 71.1, 54.5, 48.4, 35.7, 33.9, 31.8, 31.7, 30.9, 29.3, 29.2, 24.1, 23.8。

[1209] **实施例30:** (R)-N,N-二甲基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

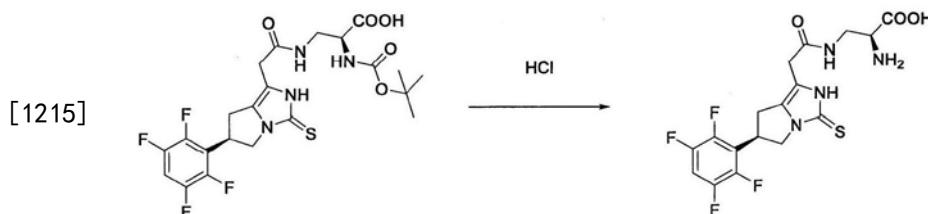


[1211] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮(实施例23,步骤1)制备且分离为浅卡其色粉末。

[1212] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (1H, s), 7.84 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.48 (2H, s), 3.23 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.82 (3H, s)。

[1213] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.9, 155.1, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.5, 120.4, 120.3, 114.4, 105.9, 105.7, 105.6, 48.5, 37, 35.8, 35.1, 29.2, 29.1。

[1214] **实施例31:** (S)-2-氨基-3-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰氨基)丙酸



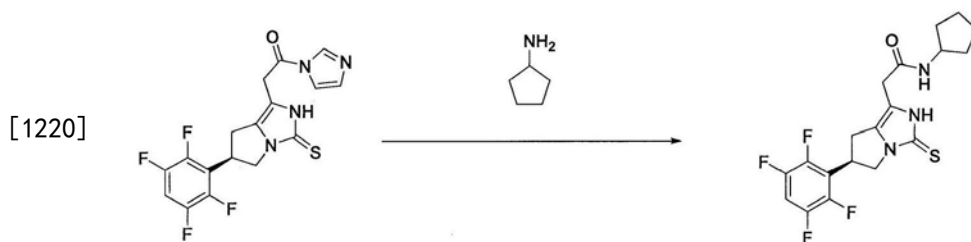
[1216] 于室温下向(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰氨基)丙酸(以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮(实施例23,步骤1)制备)(0.3g, 0.563mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中添加浓HCl (1.17mL, 14.08mmol)且将溶液搅拌4小时。随即,在真空下除去溶剂,将残余物吸收于水(约10mL)中且接着滤出所得深色不溶性物质。通过添加5M NaOH将滤液中和至pH 7,并且接着在冰中老化30分钟。收集沉淀物,用最小体积的水洗涤且于50℃下在真空中干燥。将粗产物在丙酮中重新制成浆液,并且接着干燥,以产生米色粉末状(S)-2-氨基-3-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]

咪唑-1-基)乙酰氨基)丙酸。产率:0.11g,45%。

[1217] ^1H NMR (DMSO-d_6): 10.4-6.5 (4H, br), 8.31 (1H, br s), 7.84 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, br dd, $J=11.1, 9.5\text{Hz}$), 3.77 (1H, br dd, $J=11.7, 8.0\text{Hz}$), 3.54 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.29 (1H, m), 2.91 (1H, br dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$)。

[1218] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.8, 168.5, 155.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 129.2, 120.3, 120.2, 120.1, 114.3, 105.9, 105.7, 105.6, 54.1, 48.4, 40.3, 35.8, 31.5, 29.1。

[1219] 实施例32: (R)-N-环戊基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺



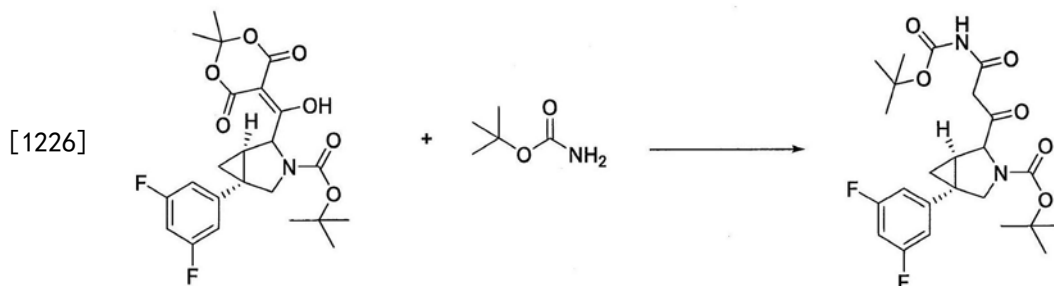
[1221] 向氨基环戊烷(0.05mL,0.505mmol)于无水四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液中添加(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮(实施例23,步骤1)(0.1g,0.252mmol)。于室温下将反应搅拌30分钟。随即,将混合物用乙酸乙酯(约10mL)稀释,分别用碳酸氢钠溶液、1M HCl洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤且蒸发至干。自二乙醚-石油醚的混合物结晶得到米色粉末状(R)-N-环戊基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺。产率:0.064g,61%。

[1222] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, br s), 7.93 (1H, br d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.96 (1H, sxt, $J=6.8\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.25 (1H, br dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$), 3.21 (2H, s), 2.87 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.77 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.35 (2H, dq, $J=12.7, 6.6\text{Hz}$)。

[1223] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 155.1, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.8, 120.5, 120.4, 120.3, 114.6, 105.9, 105.7, 105.5, 50.5, 48.4, 35.7, 32.2, 32.2, 31.5, 29.3, 23.4。

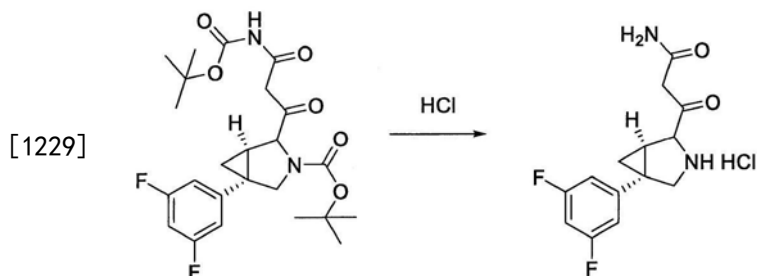
[1224] 实施例33: 2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1225] 步骤1: (1S,5R)-4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代丙酰基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



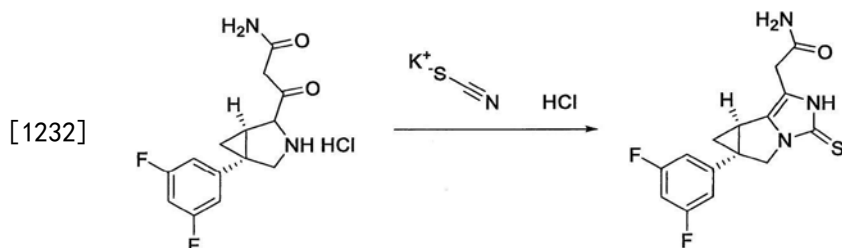
[1227] 将(1S,5R)-1-(3,5-二氟苯基)-4-((2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-亚基)(羟基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(1.0g,2.148mmol)(实施例1,步骤10)和氨基甲酸叔丁基酯(0.252g,2.148mmol)于乙腈(20mL)中的溶液在回流下搅拌3小时。接着将混合物蒸发至干且色谱两次(二氯甲烷-甲醇,并且接着石油醚-乙酸乙酯)。产物分离为浅黄色油。(产率:0.33g,27%)。

[1228] 步骤2:3-((1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-3-氧代丙酰胺盐酸盐



[1230] 将(1S,5R)-4-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代丙酰基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(0.33g,0.687mmol)于二噁烷中的4M HCl(1.37mL,5.49mmol)中的溶液于室温下搅拌4小时。滤出所得沉淀物,用二乙醚洗涤且在真空下干燥,以产生白色固体状产物。(产率:0.125g,52%)。

[1231] 步骤3:2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺



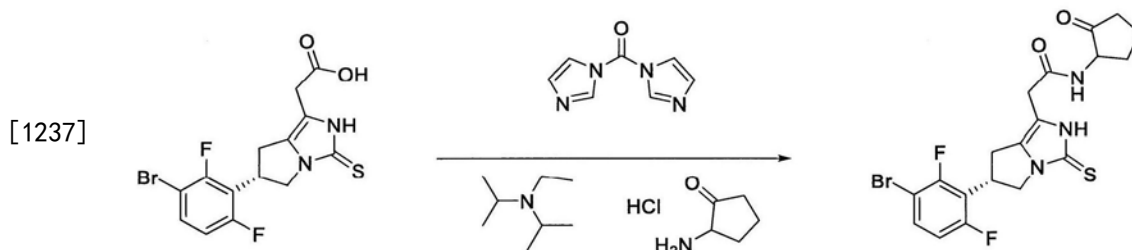
[1233] 将3-((1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-3-氧代丙酰胺盐酸盐(0.117g,0.369mmol)、硫氰酸钾(0.0395g,0.406mmol)和6M HCl(0.015mL,0.185mmol)于乙醇(1.5mL)和水(1.5mL)的混合物中的溶液在回流下搅拌2小时。随即,将混合物冷却至室温且蒸发乙醇。将残余物分配在水与二氯甲烷之间且接着将有机相经MgSO₄干燥,过滤且蒸发。在二氯甲烷-甲醇的混合物中色谱法得到浅黄色固体状标题产物。产率:0.031g,25%。

[1234] ¹H NMR(DMSO-d₆):11.63(1H,s),7.36(1H,br s),7.10(3H,m),7.05(1H,br s),4.18

(1H,d,J=12.2Hz), 4.03 (1H,d,J=12.2Hz), 3.25 (2H,m), 2.93 (1H,dd,J=8.4,4.3Hz), 1.67 (1H,dd,J=8.2,5.3Hz), 1.20 (1H,t,J=4.8Hz)。

[1235] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.9, 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.1, 145, 144.9, 144.9, 131.9, 113.7, 110, 110, 109.9, 109.8, 102.3, 102.1, 101.9, 50.8, 36.1, 31.2, 25.1, 23。

[1236] 实施例34: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-氧代环戊基)乙酰胺

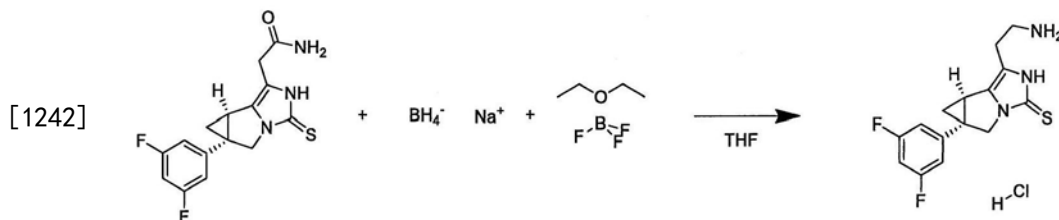


[1238] 向(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例12)(100mg,0.257mmol)于无水四氢呋喃(2mL)中的搅拌悬浮液中添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(50mg,0.308mmol)且将混合物搅拌1小时。随即,添加2-氨基环戊酮盐酸盐(77mg,0.565mmol)且将反应混合物额外搅拌1小时。接着将混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,用1M HCl溶液洗涤。将有机相干燥(MgSO_4),过滤且在真空下汽提至干燥。通过在二氯甲烷-甲醇(9:1)的混合物中色谱纯化粗产物。通过在正庚烷中研磨使由此获得的油结晶(浅褐色粉末)。产率:68mg,56%。

[1239] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.78 (1H,s), 8.18, 8.17 (1H,2d,J=3.4Hz), 7.73 (1H,m), 7.17 (1H,m), 4.43 (1H,m), 4.15 (1H,dd,J=9.5,11.3Hz), 4.03 (1H,m), 3.73 (1H,dd,J=11.5,8.1Hz), 3.28 (2H,t,J=5.1Hz), 3.22 (1H,m), 2.86 (1H,m), 2.24 (1H,2m), 2.18-2.04 (2H,m), 1.91 (1H,m), 1.81-1.66 (2H,m)。

[1240] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 214.8, 214.8, 167.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.3, 129.2, 118.7, 118.7, 118.6, 118.5, 118.5, 118.4, 113.9, 113.9, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 56.3, 48.5, 35.7, 35.6, 35.5, 31.2, 29.3, 28.7, 28.7, 17.9。

[1241] 实施例35: (5aS,6aR)-1-(2-氨基乙基)-5a-(3,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐



[1243] 于室温下向2-((5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺(实施例33)(52mg,0.162mmol)于无水四氢呋喃(1mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.032g,0.809mmol),并且接着将混合物冷却至0℃。向上述混合物中逐滴添加三氟化硼合二乙醚(0.103mL,0.809mmol)于无水四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,其后使反应升温至室温且搅拌2小时。随即,将反应再次冷却至0℃且用

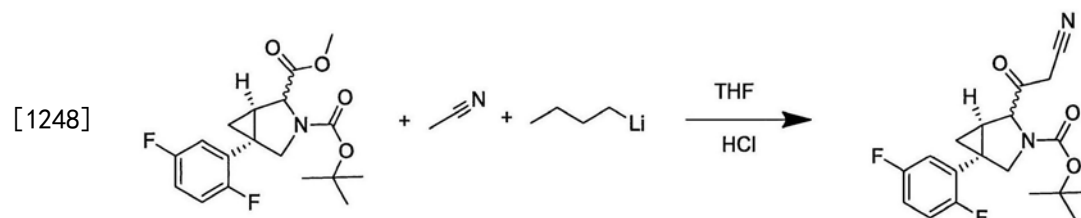
1M HCl (约0.3mL) 淬灭, 之后添加2M HCl (约0.2mL, 至pH=1)。接着使混合物升温至室温且回流加热30分钟。随即, 将混合物冷却至室温, 用水稀释, 并且接着蒸发掉四氢呋喃。将水相用二氯甲烷萃取, 其后, 将有机相经MgSO₄干燥, 过滤且蒸发至干, 以产生黄色固体状产物。产率: 0.037g, 60%)。

[1244] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.78 (1H, s), 7.77 (3H, br s), 7.13 (1H, tt, J=2.3, 9.3Hz), 7.11 (2H, m), 4.19 (1H, d, J=12.2Hz), 4.00 (1H, d, J=12.2Hz), 3.05 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=8.2, 4.4Hz), 2.71 (2H, m), 1.69 (1H, dd, J=8.3, 5.2Hz), 1.24 (1H, t, J=4.8Hz)。

[1245] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.8, 144.9, 144.8, 144.8, 132.1, 114.1, 110.2, 110.1, 110, 110, 102.4, 102.2, 102, 50.8, 37.5, 36.3, 24.9, 22.5, 22.4。

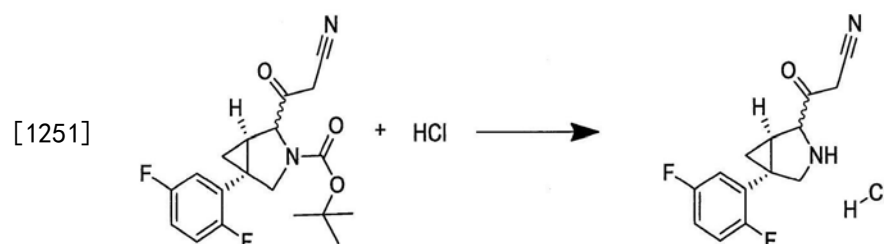
[1246] 实施例36: 2-((5aS, 6aR)-5a-(2, 5-二氟苯基)-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基) 乙腈

[1247] 步骤1: (1S, 5R)-4-(2-氰基乙酰基)-1-(2, 5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯



[1249] 向乙腈 (0.357mL, 6.79mmol) 和无水四氢呋喃 (10mL) 的冷却混合物 (-78°C) 中逐滴添加1.6N正丁基锂 (6.19mL, 9.90mmol)。将混合物在冷却中搅拌30分钟, 并且接着逐滴添加 (1R, 5S)-5-(2, 5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2, 3-二甲酸3-叔丁基酯2-甲基酯 (2g, 5.66mmol) (实施例4, 步骤1) 于无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。将反应混合物在冷却中搅拌3小时, 并且接着通过添加1M HCl (9.90mL, 9.90mmol) 淬灭。随即, 将混合物升温至室温且通过添加1M HCl将混合物的pH调节至3。接着将混合物分配在二乙醚与盐水之间, 分离有机相, 经MgSO₄干燥, 过滤且蒸发至干。通过色谱法 (石油醚-乙酸乙酯; 9:1, 4:1, 接着2:1) 纯化所得黄色油。(产率: 1.31g, 57%)。

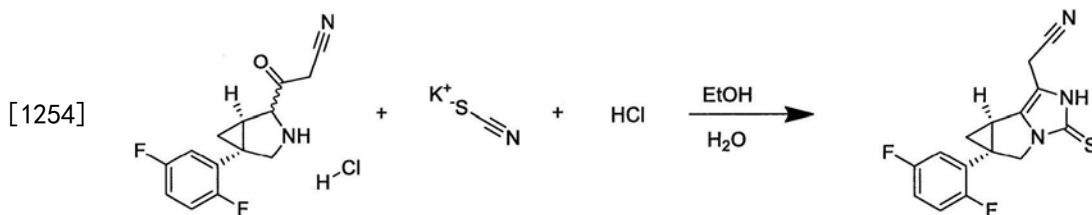
[1250] 步骤2: 3-((1R, 5S)-5-(2, 5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-3-氧代丙腈盐酸盐



[1252] 将 (1S, 5R)-4-(2-氰基乙酰基)-1-(2, 5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (1.3g, 3.59mmol) 和4M HCl于二噁烷中的溶液 (17.94mL, 71.7mmol) 的混合物于室温下搅拌4小时。接着添加二乙醚且将混合物搅拌15分钟。滤出所得黄色固体且在真空中干燥。(产率: 0.96g, 81%)。

[1253] 步骤3: 2-((5aS, 6aR)-5a-(2, 5-二氟苯基)-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙

[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙腈



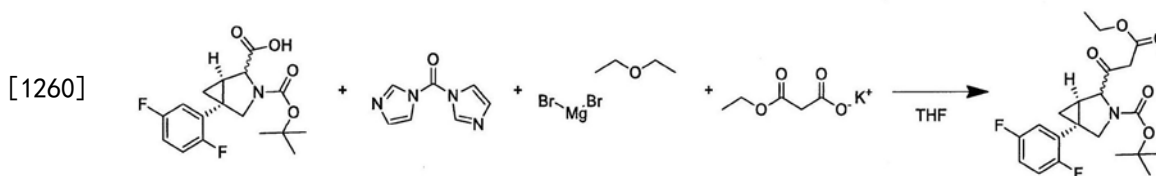
[1255] 向3-((1R,5S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-3-氧代丙腈盐(950mg, 3.18mmol)于乙醇(13mL)和水(13mL)的混合物中的溶液中添加硫氰酸钾(340mg, 3.50mmol),之后添加浓HCl(0.131mL, 1.590mmol)。将溶液回流加热1小时,并且接着冷却至室温。随即,蒸发掉乙醇,并且将水相用二氯甲烷萃取。分离有机相且蒸发至干。色谱法(二氯甲烷-甲醇(98:2,接着95:5)得到黄色泡沫状产物。(产率:0.35g, 32%)。

[1256] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.06 (1H, s), 7.29 (2H, m), 7.22 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.91 (2H, m), 3.82 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.72 (1H, dd, $J=8.4, 5.5\text{Hz}$), 1.23 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1257] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 158.8, 158.6, 157.4, 157.2, 157, 132.5, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 117.2, 117.1, 117.1, 117, 117, 117, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 108.8, 51.6, 51.6, 32.7, 21.9, 20.5, 13.4。

[1258] 实施例37: N-苄基-2-((5aS, 6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

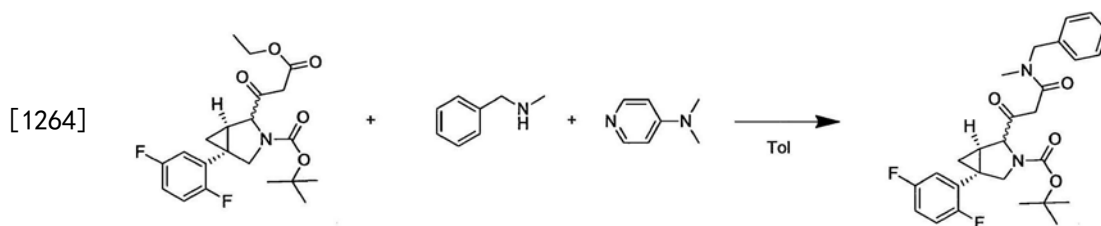
[1259] 步骤1: (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



[1261] 于室温下在惰性气氛下向丙二酸乙酯钾(3.39g, 19.89mmol)于无水四氢呋喃(43mL)中的搅拌混合物中添加溴化镁二乙醚合物(3.42g, 13.26mmol),并且接着将由此获得的白色悬浮液于50℃下加热3小时(第一混合物)。

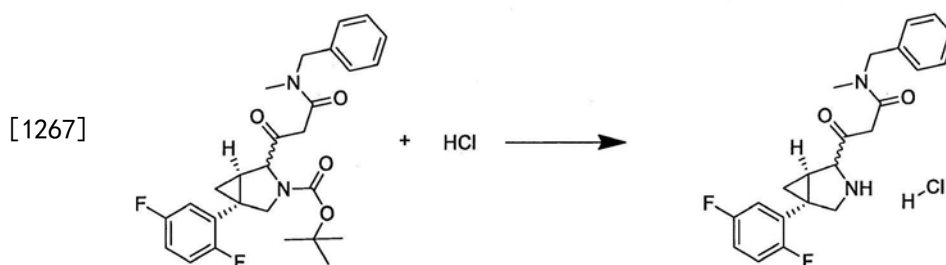
[1262] 并行地,于0℃下在氮气下向(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(实施例4,步骤1)(4.5g, 13.26mmol)于无水四氢呋喃(35mL)中的浅黄色溶液中分次添加1,1'-羰基二咪唑(3.66g, 22.54mmol)。使由此获得的黄色溶液升温至室温,搅拌2小时,并且接着于室温下逐滴添加至第一悬浮液。随即,将反应于室温下搅拌24小时,并且将混合物用硫酸氢钠淬灭。将水相用乙酸乙酯-石油醚(2:1)的混合物萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤且蒸发至干。色谱法(乙酸乙酯-石油醚;9:1,接着4:1),产生浅色油状产物。(产率:3.52g, 61%)。

[1263] 步骤2: (1S,5R)-4-(3-(苄基(甲基)氨基)-3-氧代丙酰基)-1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



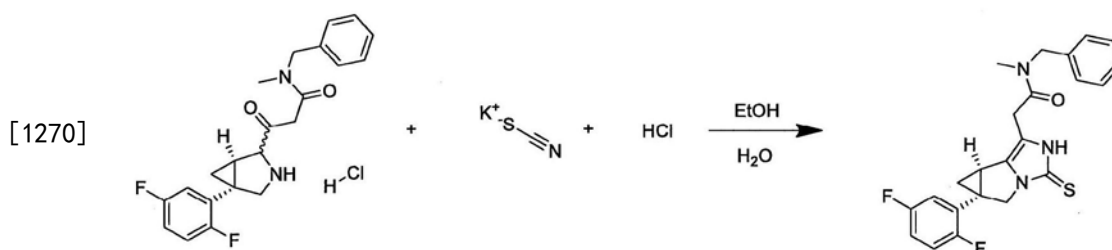
[1265] 向 (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (1g, 2.442mmol) 于甲苯 (4mL) 中的搅拌溶液中添加 N-甲基苄胺 (0.63mL, 4.88mmol), 之后于室温下添加 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.090g, 0.733mmol)。将溶液于 100℃ 下加热 20 小时, 其后冷却至室温, 用乙酸乙酯-石油醚 (1:1) 的混合物稀释且用 1M HCl 洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤且蒸发至干。通过色谱法 (石油醚-乙酸乙酯; 4:1, 接着 2:1) 纯化由此获得的黄色油, 以留下黄色油状产物。(产率: 0.88g, 67%)。

[1266] 步骤 3: N-苄基-3-((1R,5S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-N-甲基-3-氧代丙酰胺盐酸盐



[1268] 将 (1S,5R)-4-(3-(苄基(甲基)氨基)-3-氧代丙酰基)-1-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (870mg, 1.796mmol) 和二噁烷中的 4M HCl (6.7mL, 26.9mmol) 的混合物于室温下搅拌 2 小时。接着添加二乙醚且将悬浮液搅拌 15 分钟。过滤所得灰白色沉淀物且在真空下干燥。(产率: 0.57g, 67%)。

[1269] 步骤 4: N-苄基-2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺



[1271] 向 N-苄基-3-((1R,5S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-N-甲基-3-氧代丙酰胺盐酸盐 (556mg, 1.321mmol) 于乙醇 (5.4mL) 和水 (5.4mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加硫氰酸钾 (0.141mg, 1.453mmol), 之后添加浓 HCl (0.054mL, 0.661mmol)。将溶液回流加热 1 小时, 并且接着冷却至室温。随即, 蒸发掉乙醇且将水相用二氯甲烷萃取。接着将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤且蒸发至干, 以产生浅黄色半固体状产物。(产率: 0.17g, 29%)。

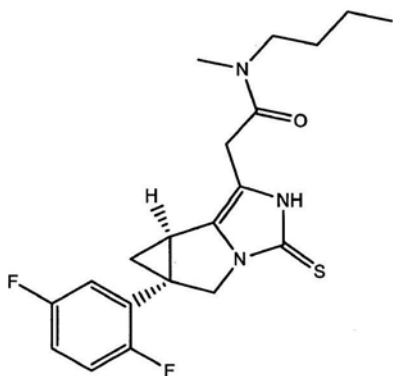
[1272] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (0.65H, s), 1.68 (0.35H, s), 7.38 (0.7H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.34-7.17 (7.3H, m), 4.64 (0.7H, s), 4.53 (1.3H, m), 4.09, 4.08 (1H, 2d, $J=12\text{Hz}$), 3.81,

3.79 (1H, 2d, J=12Hz) , 3.69-3.58 (2H, m) , 2.98 (1.95H, s) , 2.81 (1.05H, s) , 2.76 (0.35H, dd, J=8.4, 4.3Hz) , 2.72 (0.65H, dd, J=8.3, 4.2Hz) , 1.63 (1H, m) , 1.11 (0.65H, t, J=4.8Hz) , 1.09 (0.35H, t, J=4.8Hz) 。

[1273] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.3, 158.8, 158.6, 157.2, 157, 155.9, 137.5, 137.1, 131.8, 131.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 127.7, 127.3, 127.1, 126.8, 117.2, 117.1, 117, 117, 117, 116.9, 116.8, 116.8, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 113.9, 52.6, 51.5, 50.2, 35, 33。

[1274] 实施例38: N-丁基-2-((5aS, 6aR)-5a-(2, 5-二氟苯基)-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

[1275]



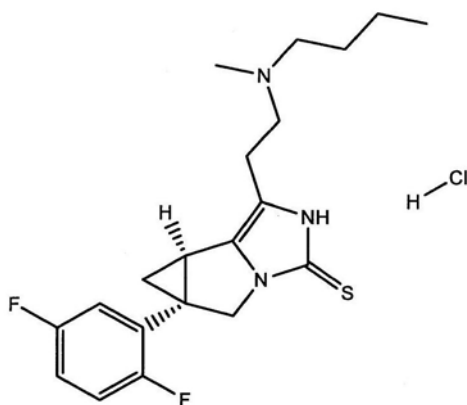
[1276] 化合物以类似于实施例37的方式从(1R, 5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(2, 5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为浅黄色泡沫。

[1277] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.62 (1H, 2s) , 7.29 (1H, td, J=9.4, 4.6Hz) , 7.25 (1H, ddd, J=9.1, 5.9, 3.2Hz) , 7.20 (1H, m) , 4.08 (1H, d, J=11.9Hz) , 3.81 (1H, d, J=12.2Hz) , 3.53 (2H, m) , 3.29 (2H, m) , 2.99 (1.65H, s) , 2.82 (1.35H, s) , 2.79, 2.78 (1H, 2dd, J=8.3, 4.1Hz) , 1.65 (1H, dd, J=8.4, 5.3Hz) , 1.52 (0.9H, m) , 1.43 (1.1H, m) , 1.30 (0.9H, m) , 1.24 (1.1H, m) , 1.11 (1H, m) , 0.92 (1.35H, t, J=7.4Hz) , 0.87 (1.65H, t, J=7.3Hz) 。

[1278] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.7, 167.6, 158.8, 158.6, 157.2, 157, 155.8, 131.7, 131.6, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 117.2, 117.1, 117, 117, 116.8, 115.9, 115.9, 115.8, 115.7, 114.1, 114, 51.5, 49.1, 46.8, 35.1, 33.2, 32.4, 30, 29.5, 28.9, 28.9, 22.3, 22.2, 20.9, 20.8, 19.5, 19.4, 1。

[1279] 实施例39: (5aS, 6aR)-1-(2-(丁基(甲基)氨基)乙基)-5a-(2, 5-二氟苯基)-5, 5a, 6, 6a-四氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[1280]



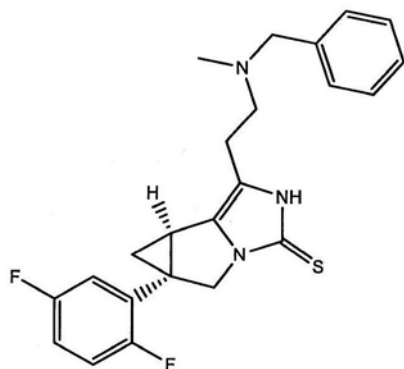
[1281] 化合物以类似于实施例35的方式从N-丁基-2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺(实施例37)制备且分离为浅黄色固体。

[1282] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.81 (1H, br s), 9.25 (1H, br s), 7.30 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.08 (1H, br d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.17 (2H, br m), 2.95 (2H, m), 2.93 (1H, dd, $J=8.2, 4.2\text{Hz}$), 2.81 (2H, br m), 2.69 (3H, br s), 1.67 (1H, br dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.57 (2H, br m), 1.31 (2H, dq, $J=14.9, 7.4\text{Hz}$), 1.18 (1H, br t, $J=4.7\text{Hz}$), 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

[1283] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 158.8, 158.7, 157.2, 157.1, 156.5, 131.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.4, 117.2, 117.2, 117.1, 117, 117, 116.8, 116, 116, 115.9, 115.8, 55.1, 53.5, 51.5, 39.8, 32.6, 26, 22.2, 20.5, 19.8, 19.5, 13.6。

[1284] 实施例40: (5aS,6aR)-1-(2-(苄基(甲基)氨基)乙基)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1285]



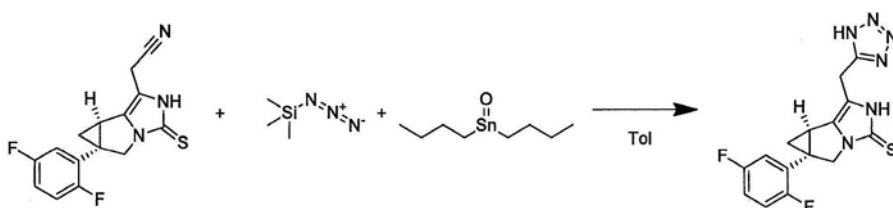
[1286] 化合物以类似于实施例35的方式从N-苄基-2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺(实施例37)制备且分离为白色泡沫。

[1287] ^1H NMR (CDCl_3): 10.33 (1H, br s), 7.37 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.33 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.05 (1H, td, $J=9.1, 4.5\text{Hz}$), 7.00-6.93 (2H, m), 4.25 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 3.57 (2H, m), 2.67 (4H, m), 2.51 (1H, dd, $J=8.2, 4.1\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 1.58 (1H, dd, $J=8.2, 5.5\text{Hz}$), 1.12 (1H, m)。

[1288] ^{13}C NMR (CDCl_3): 159.3, 158.9, 157.6, 157.2, 155.8, 137.5, 130.3, 129.4, 128.6, 128.1, 128.1, 128, 128, 127.5, 119.3, 117.1, 117, 116.9, 116.8, 116.7, 116.7, 116.5, 116.5, 116, 115.9, 115.8, 115.8, 62.8, 55.8, 52.1, 52.1, 41.5, 32.7, 22.3, 21.2, 20.9。

[1289] 实施例41: (5aS,6aR)-1-((1H-四唑-5-基)甲基)-5a-(2,5-二氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1290]



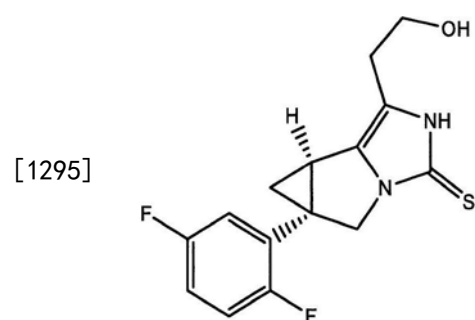
[1291] 向2-((5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]

吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙腈(实施例36)(50mg,0.165mmol)于无水甲苯(1mL)中的搅拌溶液中添加二丁基氧化锡(41.0mg,0.165mmol),之后添加叠氮基三甲基硅烷(0.044mL,0.330mmol)。将反应混合物于100℃下加热24小时。接着将混合物冷却至室温,分配在二乙醚与1M氢氧化钠(1.6mL)之间且将水相用二乙醚洗涤。弃去含醚相且将水相用2M HCl酸化至pH=1。通过过滤收集所得固体,用水洗涤且在真空下干燥。(产率:25mg,37%)。

[1292] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.85 (1H, s), 7.29 (1H, td, $J=9.4, 4.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, ddd, $J=9.0, 5.9, 3.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.10 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (1H, br d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.63 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.20 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1293] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 158.8, 158.6, 157.2, 157, 156.8, 153.1, 132.4, 128.5, 117.2, 116.9, 115.9, 51.6, 32.6, 22, 20.5, 19.3。

[1294] 实施例42: (5aS, 6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



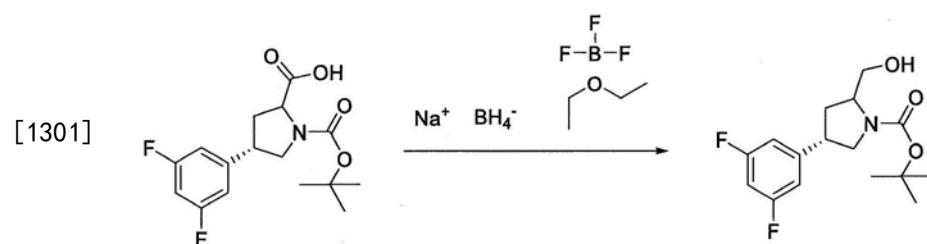
[1296] 化合物以类似于实施例8的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯制备且分离为黄色固体。

[1297] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.65 (1H, br s), 7.28 (2H, m), 7.20 (1H, m), 4.75 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.06 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.60 (2H, m), 2.88 (1H, dd, $J=8.2, 4.1\text{Hz}$), 2.55 (2H, m), 1.61 (1H, dd, $J=8.1, 5.4\text{Hz}$), 1.14 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$)。

[1298] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 158.8, 158.6, 157.2, 157, 155.7, 130.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 117.2, 117.1, 117, 117, 116.9, 116.9, 116.8, 116.7, 116.7, 115.9, 115.8, 115.7, 115.6, 59.4, 51.4, 51.4, 32.4, 28, 22.5, 20.6。

[1299] 实施例43: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸

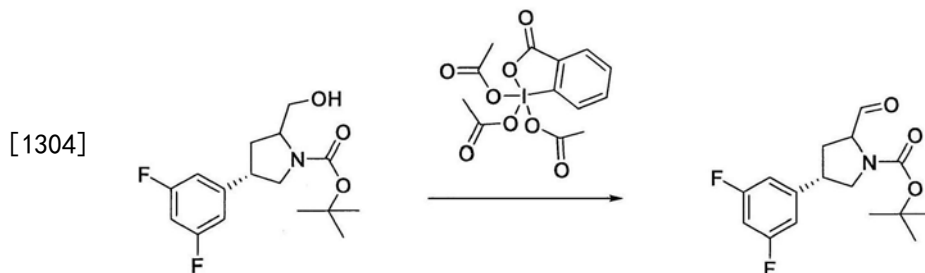
[1300] 步骤1: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1302] 于0℃-5℃下向(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(实施例44,步骤9)(1.4g,4.28mmol)于乙酸异丙酯(7mL)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(0.259g,

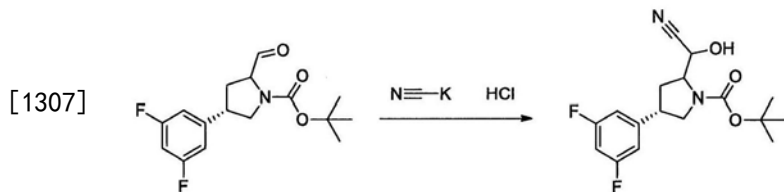
6.84mmol), 之后添加三氟化硼醚合物 (1.084mL, 8.55mmol)。将混合物在冷却中搅拌2小时, 接着用0.5M氢氧化钠 (30.8mL, 15.4mmol) 淬灭, 并且于室温下搅拌30分钟。分离有机相, 经 MgSO_4 干燥, 蒸发至干, 以留下微黄色油。产率: 1.37g, 97%)。

[1303] 步骤2: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



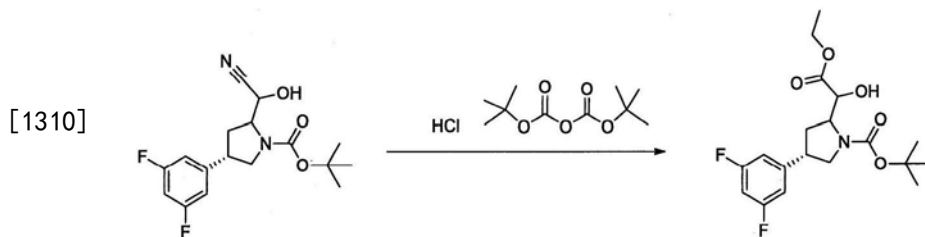
[1305] 向 (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.46g, 1.468mmol) 于无水二氯甲烷 (14mL) 中的搅拌溶液中一次性添加戴斯-马丁过碘烷 (三乙酸 3-氧代基-1 λ^5 -苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1(3H)-三基酯) (0.623g, 1.468mmol), 以产生澄清溶液。随即, 将混合物于室温下搅拌3小时, 浓缩至近似三分之一且经受色谱法 (石油醚-乙酸乙酯9:1, 接着4:1)。产物分离为微黄色油。(产率: 1.21g, 94%)。

[1306] 步骤3: ((4S)-2-(氰基(羟基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1308] 向 (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (1.2g, 3.85mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 和水 (5mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加氰化钾 (0.301g, 4.63mmol), 之后添加浓HCl (0.319mL, 3.85mmol)。将混合物搅拌8小时, 接着用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥且蒸发至干, 以产生微黄色油状 (4S)-2-(氰基(羟基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。(产率: 1.44g, 99%)。

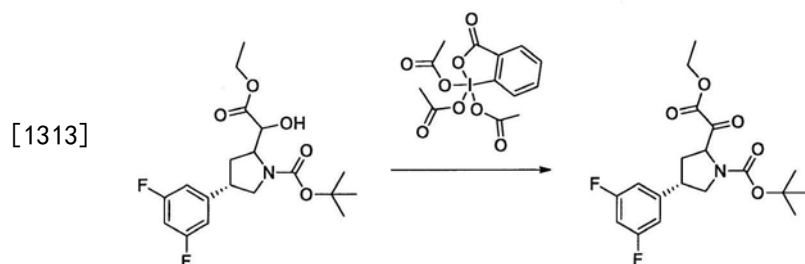
[1309] 步骤4: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1311] 将 (4S)-2-(氰基(羟基)甲基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (1.43g, 3.80mmol) 和2M HCl (28.5mL, 57.1mmol) 的混合物在回流下搅拌16小时。冷却至室温后, 将混合物经由硅藻土塞过滤以除去不溶性有色物质且接着将滤液在真空下蒸发至干。将残余物与无水乙醇共沸两次且将残余物吸收于无水乙醇 (20mL) 中。将由此获得的溶液用二噁烷中的4M HCl (9.51mL, 38.0mmol) 处理且在回流下搅拌2小时。将混合物蒸发至干, 并且接着与无水乙醇共沸。将所得半固体吸收于无水乙醇 (30mL) 中, 通过添加三乙胺中

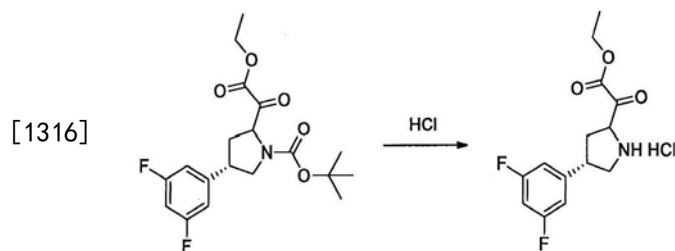
和至pH=6-7,接着添加第二批三乙胺(0.530ml,3.80mmol),之后添加二碳酸二-叔丁基酯(0.830g,3.80mmol)。将反应物于室温下搅拌2小时,并且接着于40℃下蒸发至干。将残余物分配在二氯甲烷与水之间,将有机相经MgSO₄干燥且在减压下浓缩。色谱法(石油醚-乙酸乙酯;9:1,接着4:1)产生黄色油状产物。(产率:1.16g,79%)。

[1312] 步骤5: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



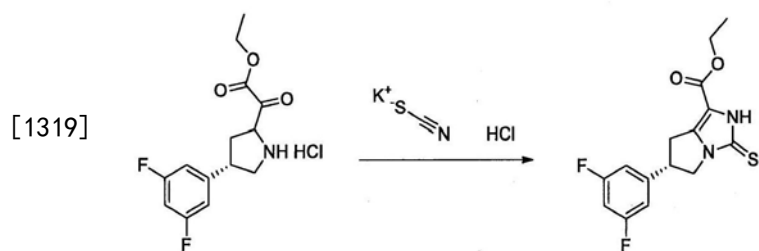
[1314] 于室温下向(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.15g,2.98mmol)于无水二氯甲烷(25mL)中的搅拌溶液中一次性添加戴斯-马丁过碘烷(三乙酸3-氧代基-1 λ^5 -苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1(3H)-三基酯)(1.266g,2.98mmol)且将混合物搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,其后通过色谱法(石油醚-乙酸乙酯;4:1)纯化残余物。产物分离为微黄色油。(1.08g,94%产率)。

[1315] 步骤6: 2-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯盐酸盐



[1317] 将(4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.4g,1.043mmol)于二噁烷中的4M HCl(5.22mL,20.87mmol)中的搅拌溶液于室温下搅拌4小时。将反应混合物用二乙醚(20mL)和石油醚(5mL)的混合物稀释且搅拌30分钟,随即,收集所得沉淀物,用二乙醚、石油醚洗涤且于50℃下在真空下干燥,以产生白色粉末状2-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯盐酸盐。(产率:0.34g,92%)。

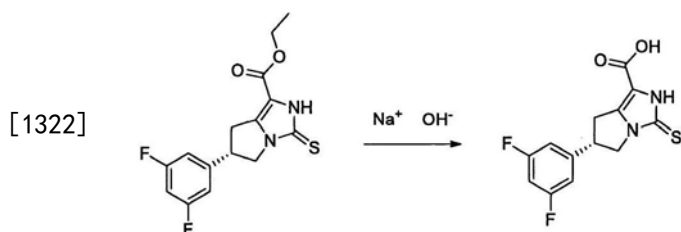
[1318] 步骤7: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯



[1320] 将2-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸乙酯盐酸盐(0.33g,1.032mmol)、6M HCl(0.086ml,0.516mmol)和硫氰酸钾(0.110g,1.135mmol)于乙醇(5mL)和

水 (5mL) 的混合物中的溶液在回流下搅拌30分钟。接着将反应冷却至室温,并且收集所得固体,用乙醇和水 (1:1) 的混合物洗涤,并且于50℃下在真空下干燥,以产生白色固体状 (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯。(产率: 0.28g, 84%)。

[1321] 步骤8: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸

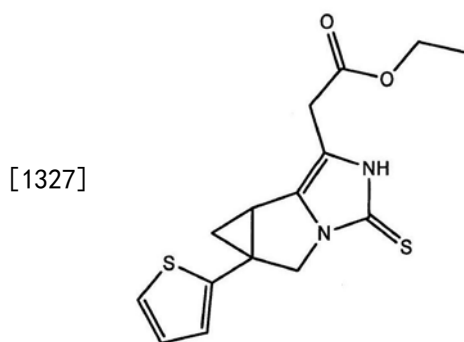


[1323] 于室温下向 (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯 (0.08g, 0.247mmol) 于甲醇 (2ml) 中的搅拌溶液中添加5M氢氧化钠 (0.148ml, 0.740mmol) 且将溶液搅拌24小时。接着将混合物用水 (2mL) 稀释且添加第二批5M氢氧化钠 (0.148ml, 0.740mmol) 且将混合物搅拌48小时,在真空下除去甲醇,将残余物用水 (约5mL) 稀释,并且接着通过添加6M HCl酸化至pH=2。收集沉淀物,用水洗涤且于50℃下在真空下干燥,以产生白色粉末状 (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸。(产率: 0.052g, 71%)。

[1324] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.95 (1H, br s), 12.49 (1H, s), 7.16 (3H, m), 4.28 (1H, dd, $J=11.1, 8.3\text{Hz}$), 4.20 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=11.0, 8.8\text{Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J=16.7, 8.1\text{Hz}$), 3.10 (1H, dd, $J=16.7, 9.3\text{Hz}$)。

[1325] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 159.5, 158.9, 145, 145, 144.9, 140.4, 112.6, 110.9, 110.9, 110.8, 110.8, 102.8, 102.6, 102.4, 50.8, 45.7, 32.3。

[1326] 实施例44: 2-(5a-(噻吩-2-基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯



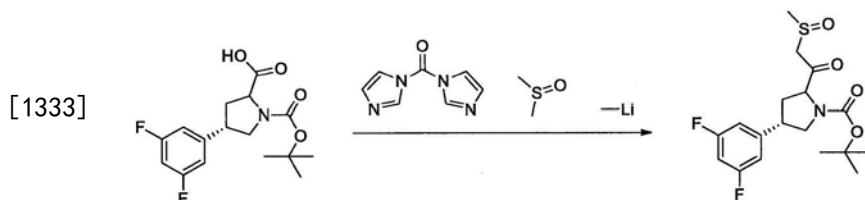
[1328] 化合物以类似于实施例4的方式从3-(叔丁氧基羰基)-5-(噻吩-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为橙色泡沫。

[1329] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=5.1, 1.3\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=3.6, 1.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=5.1, 3.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.55 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $J=8.4, 4.0\text{Hz}$), 1.83 (1H, dd, $J=8.4, 5.6\text{Hz}$), 1.24 (1H, dd, $J=5.4, 4.5\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1330] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.2, 156.4, 143.6, 132.2, 127.5, 125.1, 124.7, 112.3, 60.7, 52.2, 32.7, 29.7, 24.9, 24.3, 14.1。

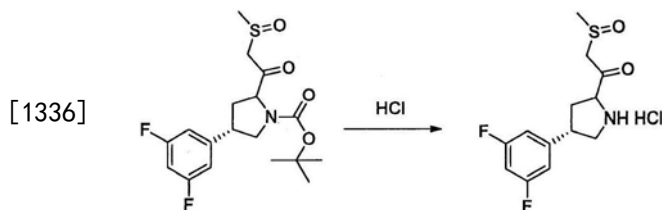
[1331] 实施例45: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲醛

[1332] 步骤1: (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-(甲基亚磺酰基)乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



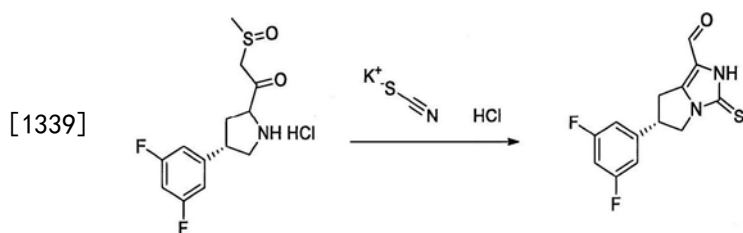
[1334] 在外部冰水浴冷却下向二甲亚砜 (0.543mL, 7.64mmol) 于无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中添加二乙醚中的1.6M甲基锂 (4.77mL, 7.64mmol)。使混合物升温至室温且搅拌40分钟。随即, 在外部冰水浴冷却下逐滴添加 (4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸 (实施例1, 步骤9) (0.5g, 1.528mmol) 和二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (0.248g, 1.528mmol) 于无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液且使混合物升温至室温且在氮气下搅拌30分钟。接着将混合物冷却至0℃且通过添加2M HCl (3.82mL, 7.64mmol) 中和至pH=4-5。之后添加盐水。将混合物用乙酸乙酯-石油醚 (2:1) 的混合物萃取且将有机相经 MgSO_4 干燥且蒸发至干, 以产生微黄色油状产物。(产率: 0.44g, 74%)。

[1335] 步骤2: 1-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-(甲基亚磺酰基)乙酮盐酸盐



[1337] 将 (4S)-4-(3,5-二氟苯基)-2-(2-(甲基亚磺酰基)乙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.43g, 1.110mmol) 和4M HCl (5.55mL, 22.20mmol) 于二噁烷中的搅拌混合物于室温下搅拌2小时。接着将混合物用二乙醚-石油醚的混合物稀释, 老化30分钟, 自在高真空下静置时固化的分离油倾析上清液液体, 以产生1-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-(甲基亚磺酰基)乙酮盐酸盐。(产率: 0.32g, 89%)。

[1338] 步骤3: (S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲醛



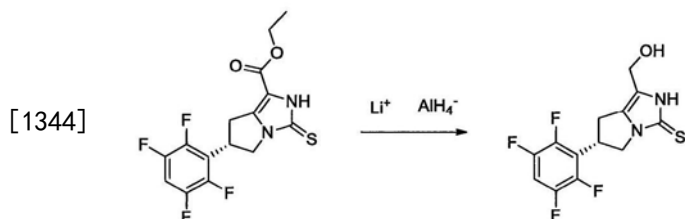
[1340] 将1-((4S)-4-(3,5-二氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-(甲基亚磺酰基)乙酮盐酸盐 (0.31g, 0.957mmol)、6M HCl (0.080mL, 0.479mmol) 和硫氰酸钾 (0.099g, 1.019mmol) 于乙醇

(4mL) 和水 (4mL) 的混合物中的溶液在回流下搅拌30分钟。随即,将反应冷却至室温,用水稀释,滤出所得固体且将母液用二氯甲烷萃取。将有机相经MgSO₄干燥,并且蒸发至干。将残余物与第一沉淀物合并且接着自乙酸乙酯重结晶,以产生米色粉末状(S)-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲醛。(产率:0.035g,13%)。

[1341] ¹H NMR (DMSO-d₆): 12.76 (1H, br s), 9.36 (1H, s), 7.18 (3H, m), 4.31 (1H, dd, J=8.4, 10.8Hz), 4.26 (1H, q, J=8.4Hz), 3.81 (1H, dd, J=10.8, 8.1Hz), 3.63 (1H, dd, J=16.8, 8.0Hz), 3.25 (1H, dd, J=16.8, 8.9Hz)。

[1342] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.9, 163.4, 163.3, 161.7, 161.6, 160.8, 145.8, 144.9, 144.8, 144.8, 121.2, 111, 111, 110.9, 110.8, 102.9, 102.8, 102.6, 51, 45.7, 31.4。

[1343] 实施例46: (S)-1-(羟基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



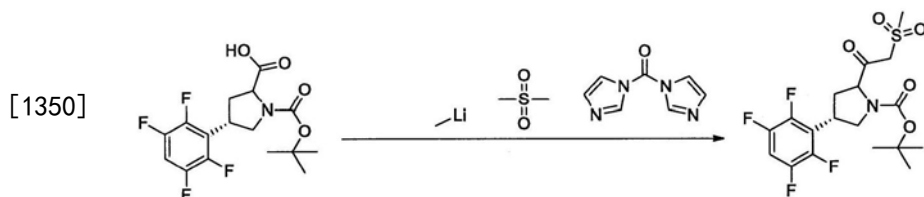
[1345] 在外部冰水浴冷却下向(S)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯(类似于实施例43,步骤7)(0.08g,0.222mmol)于无水二乙醚(2mL)和无水四氢呋喃(1mL)中的搅拌溶液中逐滴添加氢化锂铝(0.102mL,0.244mmol)于四氢呋喃中的2.4M悬浮液。将反应物在冷却中搅拌30分钟,接着用2M HCl淬灭至pH=1-2。随即,将混合物用二氯甲烷(约5mL)稀释,收集不溶性物质,分别用水以及二氯甲烷洗涤。在加热下将湿滤饼溶解于乙醇以及二氯甲烷的混合物中,并且接着过滤。将滤液蒸发至干,以产生灰白色固体状(S)-1-(羟基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮。(产率:0.026g,36%)。

[1346] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.85 (1H, br s), 7.86 (1H, m), 5.07 (1H, br t, J=5.1Hz), 4.50 (1H, quin, J=8.5Hz), 4.21 (2H, br d, J=4.7Hz), 4.18 (1H, br dd, J=11.4, 9.4Hz), 3.78 (1H, dd, J=11.6, 7.6Hz), 3.33 (1H, m), 2.96 (1H, br dd, J=15.8, 8.0Hz)。

[1347] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 155.6, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.7, 143.7, 143.6, 128.8, 120.5, 120.4, 120.4, 120.3, 105.9, 105.7, 105.6, 53.1, 48.4, 35.7, 29。

[1348] 实施例47: (S)-1-(甲基磺酰基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

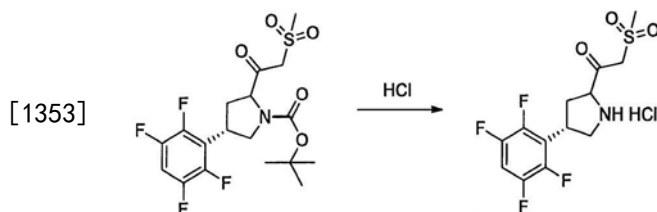
[1349] 步骤1: (4S)-2-(2-(甲基磺酰基)乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[1351] 于室温下向(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸

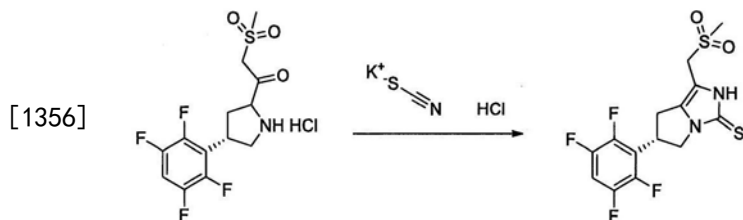
(0.5g, 1.376mmol) (类似于实施例44, 步骤9) 于无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中添加二 (1H-咪唑-1-基) 甲酮 (0.223g, 1.376mmol) 且将混合物搅拌30分钟。随即, 于室温下向二甲砷 (0.648g, 6.88mmol) 于无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中添加1.6M甲基锂 (4.30mL, 6.88mmol) 于二乙醚中的溶液且将混合物搅拌15分钟, 之后在搅拌以及冰水浴冷却下添加先前制备的咪唑烷溶液。将混合物在冷却中搅拌30分钟, 接着用2M HCl (3.44mL, 6.88mmol) 淬灭且用二乙醚 (约15mL) 萃取。将有机相经MgSO₄干燥, 在减压下浓缩且色谱法 (乙酸乙酯-石油醚; 4:1, 接着2:1), 以产生无色油状 (4S)-2-(2-(甲基磺酰基) 乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。(产率: 0.45g, 74%)。

[1352] 步骤2: 2-(甲基磺酰基)-1-((4S)-4-(2,3,5,6-四氟苯基) 吡咯烷-2-基) 乙酮盐酸盐



[1354] 将 (4S)-2-(2-(甲基磺酰基) 乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.41g, 0.933mmol) 于二噁烷中的4M HCl (4.67mL, 18.66mmol) 中的搅拌溶液于室温下搅拌3小时。接着将混合物用二乙醚 (20mL) 和石油醚 (5mL) 的混合物稀释, 并且老化30分钟。收集由此获得的沉淀物, 用二乙醚和石油醚洗涤, 并且接着于50℃下在真空下干燥, 以产生白色粉末状2-(甲基磺酰基)-1-((4S)-4-(2,3,5,6-四氟苯基) 吡咯烷-2-基) 乙酮盐酸盐。(产率: 0.28g, 80%)。

[1355] 步骤3: (S)-1-((甲基磺酰基) 甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



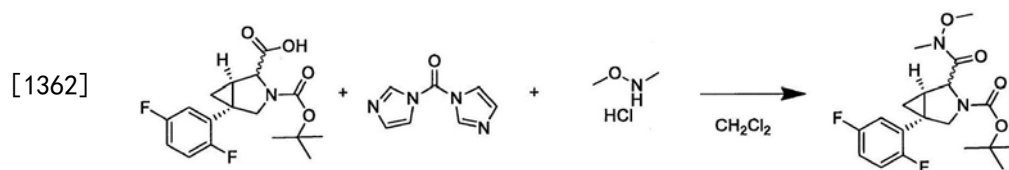
[1357] 将2-(甲基磺酰基)-1-((4S)-4-(2,3,5,6-四氟苯基) 吡咯烷-2-基) 乙酮盐酸盐 (0.27g, 0.719mmol)、6M HCl (0.060mL, 0.359mmol) 和硫氰酸钾 (0.077g, 0.790mmol) 于乙醇 (4mL) 和水 (4mL) 的混合物中的溶液在回流下搅拌30分钟。接着将混合物冷却至室温, 收集所得固体, 用水洗涤且于50℃下在真空下干燥, 以产生白色粉末状 (S)-1-(甲基磺酰基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮。(产率: 0.21g, 77%)。

[1358] ¹H NMR (DMSO-d₆): 12.08 (1H, s), 7.86 (1H, m), 4.57 (1H, quin, J=8.4Hz), 4.30 (2H, m), 4.23 (1H, dd, J=11.6, 9.2Hz), 3.83 (1H, dd, J=11.7, 7.5Hz), 3.38 (1H, dd, J=16.3, 9.4Hz), 2.99 (1H, dd, J=7.7, 16.4Hz), 2.97 (3H, s)。

[1359] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 156.6, 146.4, 146.3, 146.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.6, 132.9, 120.5, 120.4, 120.3, 108, 105.9, 105.8, 105.6, 50.1, 49, 39.6, 35.6, 29.5。

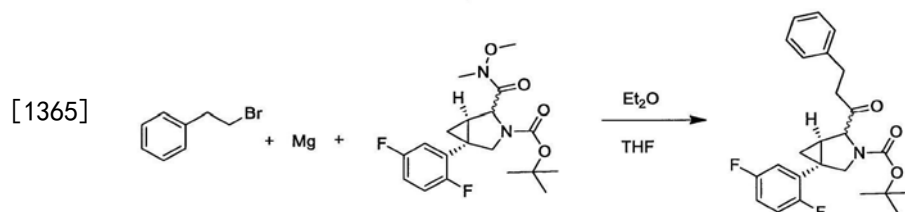
[1360] 实施例48: (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-苯乙基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[1361] 步骤1 (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



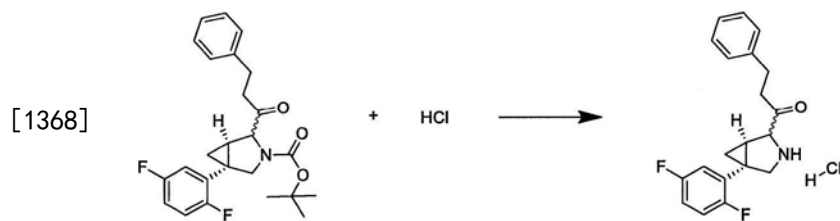
[1363] 于室温下在氮气下向 (1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (3g, 8.84mmol) (类似于实施例44, 步骤9) 于无水二氯甲烷 (30mL) 中的搅拌溶液中分次添加1,1'-羰基二咪唑 (1.720g, 10.61mmol) 且将混合物搅拌1小时。随即, 一次性添加N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (1.035g, 10.61mmol) 且将所得悬浮液搅拌过夜。接着将混合物用水洗涤, 将有机相经MgSO₄干燥, 过滤且蒸发至干。通过色谱法 (石油醚-乙酸乙酯; 4:1, 接着2:1) 纯化由此获得的浅黄色油。产物分离为浅黄色泡沫。(产率: 2.21g, 59%)。

[1364] 步骤2 (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(3-苯基丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



[1366] 于低于10℃下向苯乙基溴化镁于无水二乙醚 (8mL) 的搅拌的冰冷却混合物 (自 (2-溴乙基) 苯 (0.446mL, 3.27mmol) 和镁屑 (0.165g, 6.80mmol) 制备) 中逐滴添加 (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (1g, 2.62mmol) 于无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。将反应混合物于室温下搅拌24小时。接着将混合物冷却至0℃且小心添加2M HCl。分离各相且将有机相经MgSO₄干燥, 过滤且蒸发至干。通过色谱法 (石油醚-乙酸乙酯; 9:1, 4:1, 接着2:1) 纯化所得浅黄色油。(产率: 0.34g, 30%)。

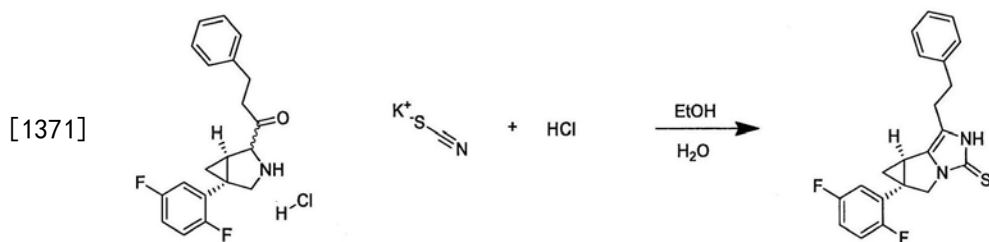
[1367] 步骤31-((1R,5S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-3-苯基丙-1-酮盐酸盐



[1369] 将 (1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(3-苯基丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (340mg, 0.795mmol) 于二噁烷中的4M HCl (1.59mL, 6.36mmol) 中的溶液于室

温下搅拌2小时。蒸发掉溶剂且由此获得的油未经纯化即使用。(产率:0.289g,100%)。

[1370] 步骤4 (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-苯乙基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

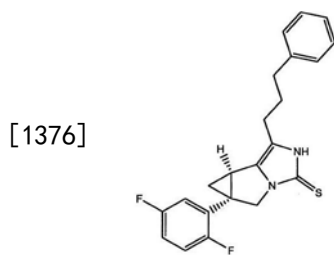


[1372] 向1-((1R,5S)-5-(2,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-3-苯基丙-1-酮盐酸盐(289mg,0.794mmol)于乙醇(3mL)和水(3mL)的混合物中的搅拌溶液中添加硫氰酸钾(0.085mL,0.874mmol),之后添加浓HCl(0.033mL,0.397mmol)。将溶液加热回流30分钟。接着将混合物冷却至室温且蒸发掉乙醇。利用二氯甲烷自水相萃取沉淀的油。将有机相经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干。通过色谱法(石油醚-乙酸乙酯;1:1,接着1:2)纯化由此获得的浅黄色泡沫,以留下黄色泡沫。(产率:0.11g,34%)。

[1373] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.78 (1H, s), 7.29 (3H, m), 7.20 (5H, m), 4.03 (1H, d, J=12.2Hz), 3.76 (1H, d, J=12.2Hz), 2.88 (2H, m), 2.70 (3H, m), 1.53 (1H, dd, J=8.2, 5.3Hz), 0.96 (1H, t, J=4.8Hz)。

[1374] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 158.8, 158.8, 158.6, 158.6, 157.2, 157, 157, 155.7, 140.8, 130.5, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 126, 118.7, 117.2, 117.1, 117, 117, 116.8, 116.8, 116.7, 116.7, 115.9, 115.8, 115.7, 115.7, 51.3, 51.3, 33.9, 32.4, 25.9, 22.4, 20.5。

[1375] 实施例49: (5aS,6aR)-5a-(2,5-二氟苯基)-1-(3-苯基丙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



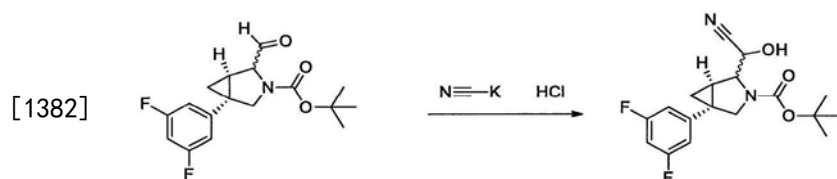
[1377] 化合物以类似于实施例48的方式从(1S,5R)-1-(2,5-二氟苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯和(3-苯基丙基)溴化镁制备。产物分离为黄色泡沫。

[1378] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.71 (1H, s), 7.28 (3H, br t, J=6.9Hz), 7.24-7.14 (4H, m), 4.07 (1H, br d, J=11.9Hz), 3.79 (1H, d, J=12.0Hz), 2.85 (1H, dd, J=8.1, 4.2Hz), 2.61 (2H, br t, J=7.6Hz), 2.42 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.64 (1H, dd, J=8.1, 5.4Hz), 1.17 (1H, br t, J=4.7Hz)。

[1379] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 158.8, 158.7, 158.7, 157.2, 157.1, 157.1, 155.8, 141.5, 130.2, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 128.4, 128.3, 125.8, 119.1, 117.2, 117.1, 117, 116.9, 116.9, 116.8, 116.7, 115.9, 115.8, 115.7, 115.6, 51.3, 51.3, 34.4, 32.5, 29.2, 23.6, 22.5, 20.6。

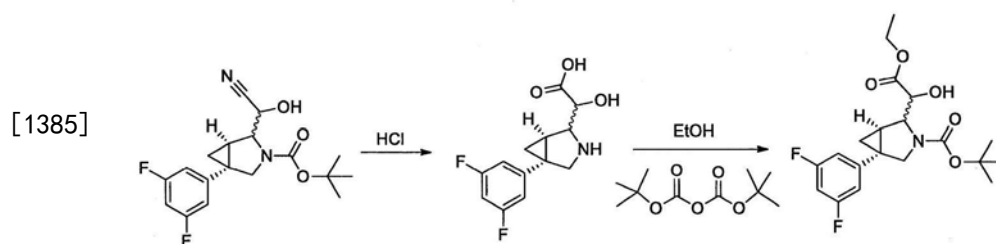
[1380] 实施例50: (5a*S*, 6a*R*)-5a-(3,5-二氟苯基)-1-(羟基甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-3(2*H*)-硫酮

[1381] 步骤1 (1*S*, 5*R*)-4-(氰基(羟基)甲基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



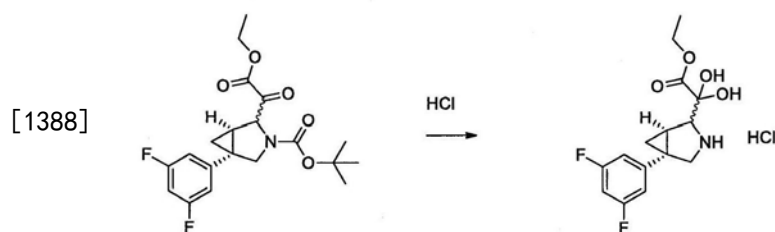
[1383] 向 (1*S*, 5*R*)-1-(3,5-二氟苯基)-4-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (0.500g, 1.546mmol) (类似于实施例39, 步骤8) 于四氢呋喃 (3.4mL) 和水 (1.72mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加氰化钾 (0.121g, 1.856mmol), 之后添加浓HCl (0.127mL, 1.546mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。接着将混合物用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 以产生黄色油状产物。(产率: 0.554g, 87%)。

[1384] 步骤2 (1*S*, 5*R*)-1-(3,5-二氟苯基)-4-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯



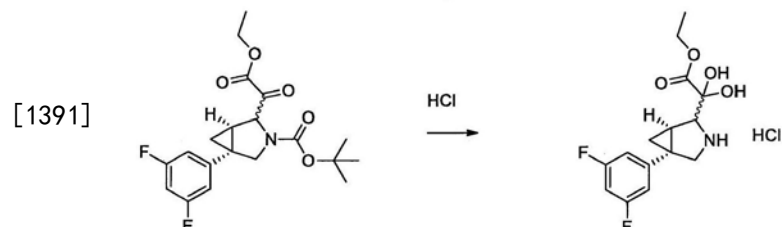
[1386] 将 (1*S*)-4-(氰基(羟基)甲基)-1-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (0.554g, 1.581mmol) 于 2*M* HCl (11.86mL, 23.72mmol) 中的溶液回流20小时。接着将混合物冷却至室温且通过过滤除去沉淀的褐色固体。将滤液蒸发至干, 并且接着与乙醇共沸。将由此获得的残余物溶解于乙醇 (9mL) 中, 并且接着用二噁烷中的 4*M* HCl (3.95mL, 15.81mmol) 处理。将反应混合物回流2小时, 此时冷却至室温且用乙醇蒸发两次。将所得残余物溶解于乙醇 (11mL) 中, 通过添加三乙胺 (0.22mL, 1.581mmol) 中和至 pH=6-7, 之后添加二碳酸二-叔丁基酯 (0.345g, 1.581mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。随即, 将混合物在减压下浓缩 (水浴 < 40°C)。将残余物用水淬灭且用二氯甲烷萃取。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤且浓缩。通过色谱法 (石油醚中的 8% 乙酸乙酯) 纯化粗物质。产物分离为浅黄色油。(产率: 0.21g, 33%)。

[1387] 步骤32-((1*R*, 5*S*)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-2,2-二羟基乙酸乙酯盐酸盐



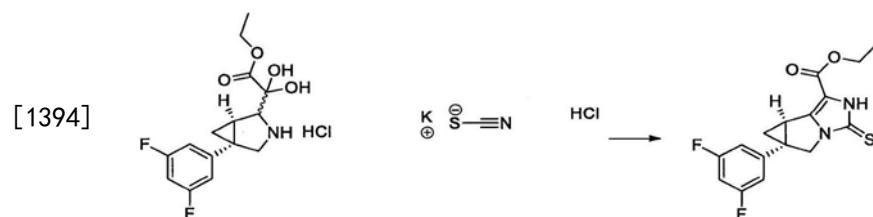
[1389] 于室温下向 (1S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-(2-乙氧基-1-羟基-2-氧代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (0,210g,0,528mmol) 于二氯甲烷 (5,3mL) 中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁过碘烷 (三乙酸3-氧代基-1 λ^5 -苯并[d][1,2]碘氧杂戊环-1,1,1 (3H)-三基酯) (0,224g,0,528mmol)。将反应物于室温下搅拌4小时。接着在减压下除去溶剂,以产生浅粉色粉蜡笔。色谱法 (二氯甲烷-甲醇-氨水) 产生浅黄色油状产物。(产率:.142g,68%)。

[1390] 步骤42-((1R,5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-2,2-二羟基乙酸乙酯盐酸盐



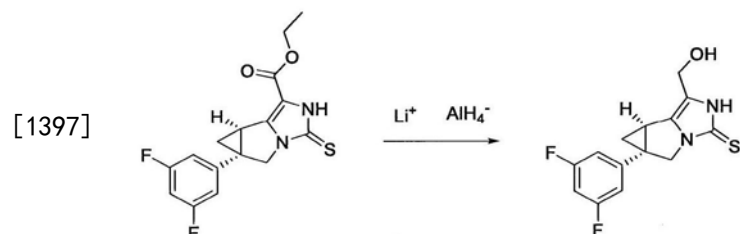
[1392] 将 (1S)-1-(3,5-二氟苯基)-4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (0,142g,0,359mmol) 于二噁烷中的4M HCl (1,796mL,7,18mmol) 中的溶液于室温下搅拌2.5小时。接着将混合物用二乙醚 (4mL) 和石油醚 (1mL) 的混合物稀释,搅拌30分钟,其后蒸发掉挥发性物质,以产生褐色油状产物。(产率:0.126g,100%)。

[1393] 步骤5 (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯



[1395] 于室温下向2-((5S)-5-(3,5-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-基)-2,2-二羟基乙酸乙酯盐酸盐 (0,126g,0,360mmol) 于乙醇 (1,5mL) 和水 (1,5mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加浓HCl (0,03mL,0,180mmol) 和硫氰酸钾 (0,039g,0,396mmol)。将反应混合物回流30分钟,并且接着冷却至室温。继续搅拌过夜,并且接着滤出所得灰白色沉淀物,用冷水洗涤且在真空下干燥。(产率:0.79mg,65%)。

[1396] 步骤6 (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-1-(羟基甲基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H)-硫酮



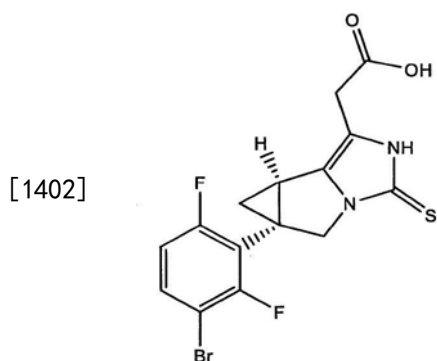
[1398] 在冰水浴冷却下向 (5aS,6aR)-5a-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-甲酸乙酯 (0,188g,0,559mmol) 于无水二乙醚 (3,2mL) 和无水四氢呋喃 (1,6mL) 的混合物中的搅拌溶液中逐滴添加氢化铝锂 (0,256mL,0,

615mmol) 于四氢呋喃中的2.4M悬浮液。将反应物于0℃-5℃下搅拌30分钟,用0.5M HCl淬灭至pH=1-2(约5mL),并且接着用二乙醚(约10mL)稀释。收集所得固体,用水洗涤且于50℃下在真空下干燥,以产生浅黄色粉末。(产率:0.038g,22%)。

[1399] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, br s), 7.11 (3H, m), 5.10 (1H, br s), 4.25 (2H, m), 4.20 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.17 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1400] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 163.4, 163.3, 161.8, 161.7, 156.7, 144.9, 144.8, 144.8, 131.4, 119.8, 110, 110, 109.9, 109.8, 102.3, 102.1, 101.9, 53.1, 50.7, 36.3, 25.4, 22.9。

[1401] 实施例51: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

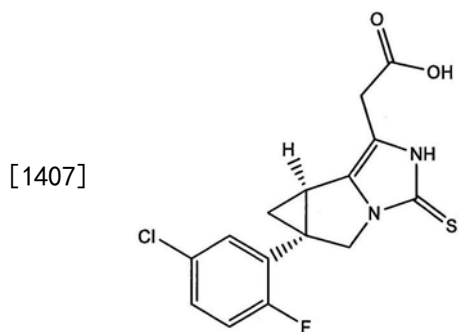


[1403] 化合物以类似于实施例2的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备。产物分离为黄色固体。

[1404] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.63 (1H, br s), 11.72 (1H, br s), 7.75 (1H, td, $J=8.5, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, td, $J=9.2, 1.0\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.49 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.24 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[1405] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.8, 161.9, 161.9, 160.2, 160.2, 158.8, 158.8, 158.8, 157.2, 157.1, 133.1, 133, 131.9, 117.1, 117, 116.9, 113.5, 113.5, 113.4, 113.3, 113.3, 103.7, 103.7, 103.6, 103.6, 51.5, 29.9, 26.5, 21.8, 21.2。

[1406] 实施例52: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸



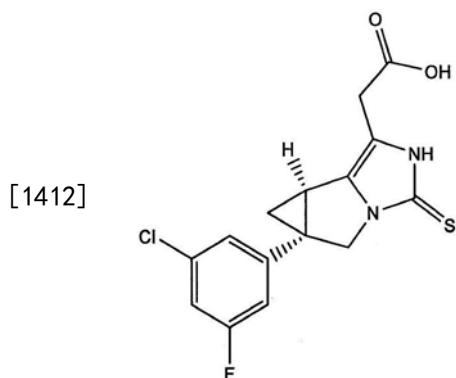
[1408] 化合物以类似于实施例2的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备。产物分离为浅黄色固体。

[1409] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.60 (1H, br s), 11.70 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=6.5, 2.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J=8.6, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.09 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$),

3.80 (1H, d, J=12.0Hz) , 3.47 (2H, m) , 2.88 (1H, dd, J=8.2, 4.1Hz) , 1.67 (1H, dd, J=8.2, 5.4Hz) , 1.12 (1H, t, J=4.8Hz) 。

[1410] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}) : 170.8, 161.3, 159.6, 156.1, 132.1, 130.1, 130.1, 129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 113, 51.6, 32.4, 29.9, 22.2, 20.6。

[1411] 实施例53: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

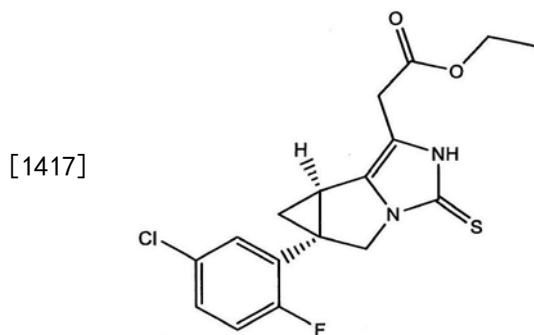


[1413] 化合物以类似于实施例2的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备。产物分离为浅黄色固体。

[1414] ^1H NMR (DMSO_{d6}) : 12.60 (1H, br s) , 11.68 (1H, s) , 7.31 (1H, dt, J=8.7, 2.0Hz) , 7.27 (1H, t, J=1.5Hz) , 7.22 (1H, dt, J=9.9, 1.9Hz) , 4.21 (1H, d, J=12.0Hz) , 4.03 (1H, d, J=12.2Hz) , 3.45 (2H, m) , 3.00 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz) , 1.69 (1H, dd, J=8.2, 5.3Hz) , 1.14 (1H, t, J=4.8Hz) 。

[1415] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}) : 170.7, 163.1, 161.5, 156.3, 144.8, 144.7, 134.2, 134.1, 132, 123, 122.9, 114.3, 114.2, 112.9, 112.8, 112.8, 50.8, 36.1, 36.1, 29.9, 25.1, 22.6。

[1416] 实施例54: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯



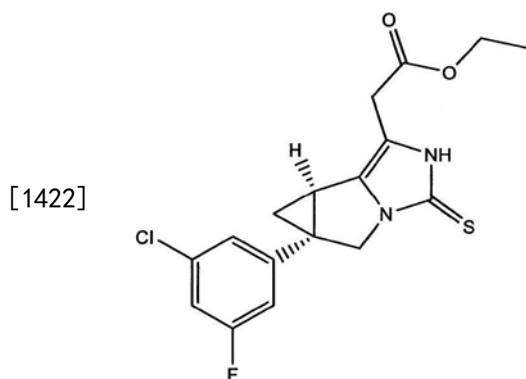
[1418] 化合物以类似于实施例2的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备。产物分离为灰白色泡沫。

[1419] ^1H NMR (DMSO_{d6}) : 11.73 (1H, s) , 7.46 (1H, dd, J=6.5, 2.6Hz) , 7.43 (1H, ddd, J=8.6, 4.3, 2.8Hz) , 7.30 (1H, t, J=9.4Hz) , 4.11 (2H, q, J=7.1Hz) , 4.09 (1H, d, J=12.2Hz) , 3.81 (1H, d, J=12.2Hz) , 3.57 (2H, m) , 2.87 (1H, dd, J=8.3, 4.2Hz) , 1.68 (1H, dd, J=8.4, 5.4Hz) , 1.21 (3H, t, J=7.1Hz) , 1.13 (1H, t, J=4.8Hz) 。

[1420] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}) : 169.2, 161.3, 159.6, 156.2, 132.3, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3,

128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 112.3, 60.7, 51.6, 51.6, 32.4, 29.8, 22.1, 20.6, 14.1。

[1421] 实施例55: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

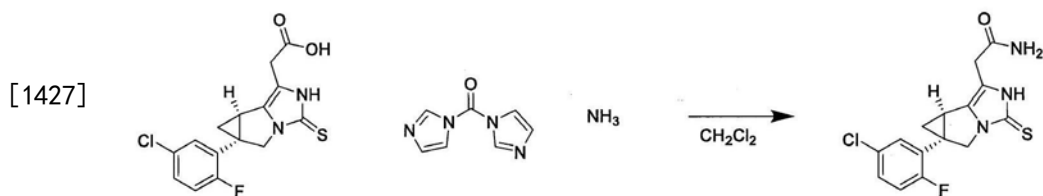


[1423] 化合物以类似于实施例2的方式从(1R, 5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备。产物分离为白色固体。

[1424] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 7.32 (1H, dt, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=1.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dt, $J=9.9, 2.0\text{Hz}$), 4.21 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.11 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.54 (2H, m), 2.99 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.70 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.21 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.15 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1425] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.2, 163.1, 161.5, 156.4, 144.7, 144.7, 134.2, 134.1, 132.3, 123, 123, 114.4, 114.2, 112.9, 112.8, 112.1, 60.7, 50.9, 36.1, 36.1, 29.8, 25, 22.7, 14.1。

[1426] 实施例56: (2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺



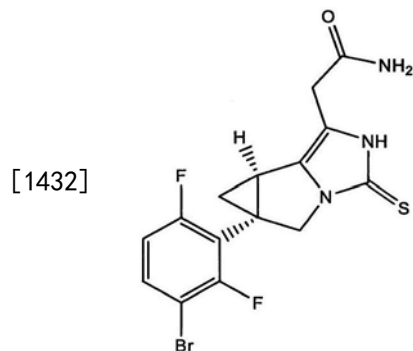
[1428] 向2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸(实施例52) (630mg, 1.860mmol) 于无水二氯甲烷(11mL) 中的搅拌溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(362mg, 2.232mmol) 且将反应物于室温下搅拌30分钟。随即, 添加甲醇中的7M氨(0.53mL, 3.72mL) 且将混合物于室温下搅拌3小时。接着蒸发溶剂且通过管柱色谱法(二氯甲烷-甲醇) 分离获得的褐色油。在二氯甲烷-二乙醚-石油醚的混合物中研磨得到深黄色固体状标题产物。

[1429] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.64 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.7\text{Hz}$), 7.37 (1H, br s), 7.30 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, m), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.27 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.64 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.17 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1430] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.9, 161.2, 159.6, 155.9, 131.8, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3,

129, 128.9, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114, 51.6, 32.3, 31.2, 22.1, 20.7。

[1431] 实施例57: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

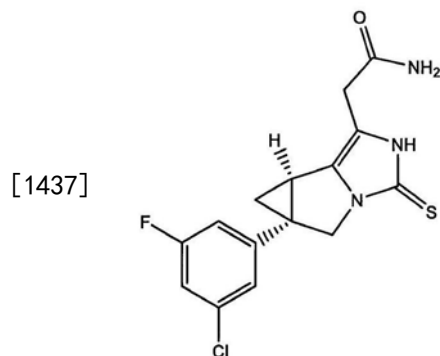


[1433] 化合物以类似于实施例56的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例51)制备。产物分离为黄色固体。

[1434] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.67 (1H, m), 7.74 (1H, td, $J=8.4, 5.9\text{Hz}$), 7.39 (1H, br s), 7.15 (1H, td, $J=9.2, 1.2\text{Hz}$), 7.04 (1H, br s), 4.02 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.29 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.64 (1H, dd, $J=8.2, 5.4\text{Hz}$), 1.28 (1H, br t, $J=4.9\text{Hz}$)。

[1435] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.9, 161.9, 161.9, 160.2, 160.2, 158.8, 158.8, 157.2, 157.1, 155.8, 133, 133, 131.5, 117.2, 117.1, 117, 114.4, 113.5, 113.5, 113.4, 113.3, 103.7, 103.7, 103.6, 103.6, 51.4, 31.2, 26.4, 21.7, 21.3。

[1436] 实施例58: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺



[1438] 化合物以类似于实施例56的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例53)制备。产物分离为米色固体。

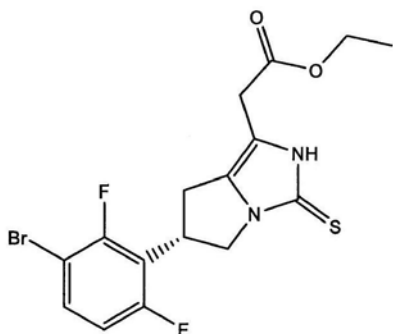
[1439] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.62 (1H, s), 7.35 (1H, br s), 7.31 (1H, dt, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dt, $J=10.0, 1.9\text{Hz}$), 7.05 (1H, br s), 4.19 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.01 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.25 (2H, m), 2.95 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.19 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1440] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.9, 163.1, 161.5, 156.1, 144.9, 144.9, 134.2, 134.1, 131.9,

123,123,114.3,114.1,113.7,112.9,112.8,50.9,36.1,36.1,31.2,24.9,22.8

[1441] 实施例59: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[1442]



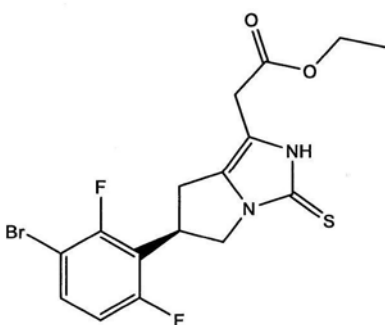
[1443] 化合物以类似于实施例2的方式从(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-溴-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为黄色固体。

[1444] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.81 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=5.8, 8.1, 8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, dt, $J=1.4, 9.4\text{Hz}$), 4.47 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 3.27 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1445] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.1, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.4, 132.5, 132.4, 129.9, 118.9, 118.7, 118.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 112.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 60.7, 48.7, 35.6, 29.8, 29.3, 14.1。

[1446] 实施例60: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[1447]



[1448] 化合物以类似于实施例2的方式从(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-溴-2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为黄色固体。

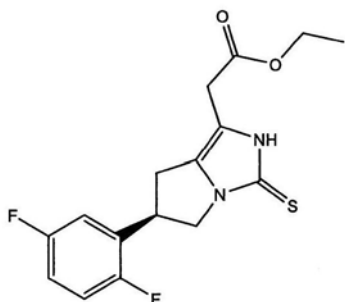
[1449] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.81 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=5.8, 8.1, 8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, dt, $J=1.4, 9.6\text{Hz}$), 4.47 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 3.27 (1H, dd, $J=16.0, 9.4\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1450] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.1, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.4, 132.5, 132.4, 129.9, 118.9, 118.7, 118.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 112.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 60.7, 48.7, 35.6, 29.8, 29.2, 14.1。

[1451] 实施例61: (R)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-

c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[1452]



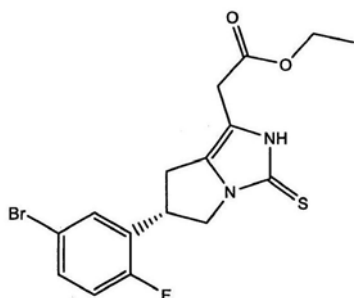
[1453] 化合物以类似于实施例2的方式从(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,5-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为白色固体。

[1454] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.82 (1H, s), 7.29 (1H, dt, $J=4.7, 9.5\text{Hz}$), 7.26 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.22 (1H, quin, $J=7.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.3, 7.9\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.3, 7.5\text{Hz}$), 3.53 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.5, 8.0\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.5, 7.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1455] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 169.2, 159.1, 159, 157.5, 157.5, 157.1, 157.1, 155.6, 155.5, 155.5, 130.1, 130, 130, 129.9, 129.8, 117.2, 117.1, 117, 116.9, 115.5, 115.4, 115.3, 115.3, 115.2, 115.2, 115.1, 115, 113.1, 60.7, 49.4, 40.3, 29.8, 29.6, 14.1。

[1456] 实施例62: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[1457]



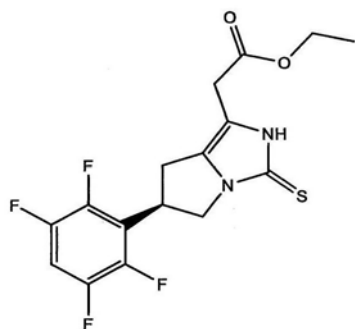
[1458] 化合物以类似于实施例2的方式从(4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(5-溴-2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为橙色固体。

[1459] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.80 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J=6.6, 2.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$), 4.22 (1H, quin, $J=7.9\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.2, 8.1\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.3, 7.5\text{Hz}$), 3.52 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.6, 8.2\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=15.6, 7.9\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1460] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 169.2, 160.3, 158.7, 155.6, 131.9, 131.8, 131.4, 131.3, 130.7, 130.6, 129.7, 118, 117.9, 116.5, 116.5, 113, 60.7, 49.3, 40.4, 29.8, 29.5, 14.1。

[1461] 实施例63: (R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸乙酯

[1462]



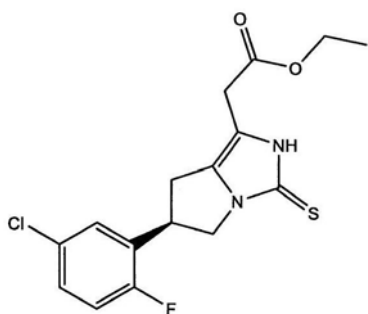
[1463] 化合物以类似于实施例2的方式从(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为浅奶油色粉末。

[1464] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.83 (1H, s), 7.86 (1H, m), 4.51 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=11.6, 9.1\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=11.7, 7.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, s), 3.30 (1H, dd, $J=16.0, 9.4\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=15.9, 7.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1465] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.1, 155.5, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 129.6, 120.5, 120.4, 120.3, 112.7, 105.9, 105.7, 105.6, 60.6, 48.6, 35.7, 29.8, 29.1, 14。

[1466] 实施例64: (R)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[1467]



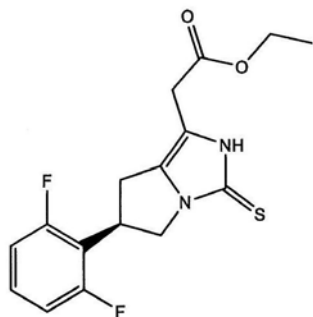
[1468] 化合物以类似于实施例2的方式从(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(5-氯-2-氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为浅黄色固体。

[1469] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.78 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=10.1, 8.9\text{Hz}$), 4.22 (1H, quin, $J=7.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.3, 8.1\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.3, 7.5\text{Hz}$), 3.52 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.6, 7.8\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)。

[1470] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.1, 159.8, 158.1, 155.6, 130.3, 130.2, 129.7, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 117.6, 117.4, 113, 60.7, 49.3, 40.3, 29.8, 29.5, 14。

[1471] 实施例65: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯

[1472]



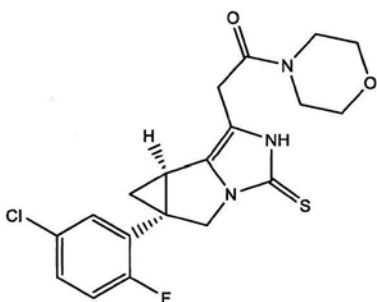
[1473] 化合物以类似于实施例2的方式从(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,6-二氟苯基)吡咯烷-2-甲酸制备且分离为橙色固体。

[1474] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.80 (1H, s), 7.41 (1H, tt, $J=8.4, 6.6\text{Hz}$), 7.13 (2H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=9.2, 11.3\text{Hz}$), 4.09 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 8.2\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 3.25 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.7, 8.5\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1475] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.1, 161.6, 161.5, 160, 159.9, 155.4, 130, 129.8, 129.8, 129.7, 116.6, 116.5, 116.4, 112.6, 112.2, 112.2, 112.1, 112.1, 60.6, 48.7, 35.2, 29.8, 29.3, 14。

[1476] 实施例66: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[1477]



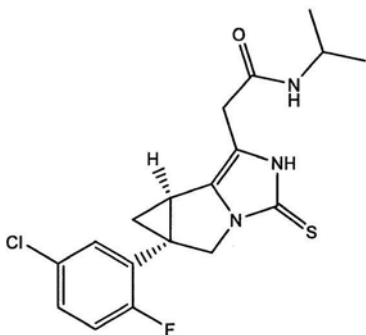
[1478] 化合物以类似于实施例37的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为浅绿色固体。

[1479] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.64 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=2.7, 6.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.6, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.9, 8.7\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.57 (6H, m), 3.49 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.11 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1480] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 161.3, 159.6, 156, 131.8, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 113.7, 66, 54.9, 51.6, 45.7, 41.8, 32.4, 29, 22.1, 20.7。

[1481] 实施例67: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

[1482]



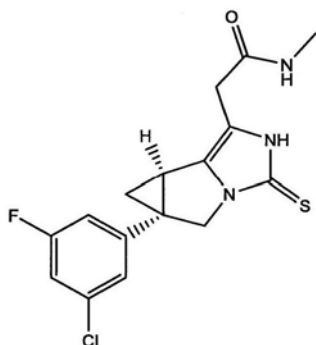
[1483] 化合物以类似于实施例37的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-氯-2-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为浅黄色固体。

[1484] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.69 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=2.6, 6.5\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.5, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.8, 8.8\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.83 (1H, oct, $J=7.3\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.25 (2H, m), 2.80 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.66 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 1.06 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

[1485] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.7, 161.2, 159.6, 155.8, 131.6, 130.2, 130.1, 129.3, 129.3, 128.9, 128.8, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114.1, 51.5, 51.5, 40.7, 32.3, 31.5, 22.4, 22.3, 22, 20.8。

[1486] 实施例68: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺

[1487]



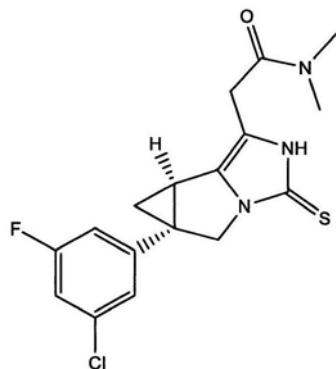
[1488] 化合物以类似于实施例37的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为浅黄色固体。

[1489] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.62 (1H, s), 7.78 (1H, q, $J=4.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, dt, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$), 7.28 (1H, t, $J=1.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dt, $J=10.0, 1.8\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.27 (2H, m), 2.93 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 2.60 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.20 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1490] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 163.1, 161.4, 156.2, 144.9, 144.8, 134.2, 134.1, 132, 123, 123, 114.3, 114.1, 113.4, 112.9, 112.8, 50.9, 36, 36, 31.3, 24.9, 22.8。

[1491] 实施例69: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-5-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[1492]



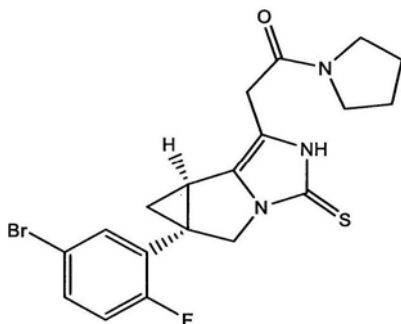
[1493] 化合物以类似于实施例37的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为黄色固体。

[1494] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.58 (1H, s), 7.31 (1H, dt, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, dt, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.02 (3H, s), 2.90 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 2.85 (3H, s), 1.68 (1H, dd, $J=8.3, 5.2\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1495] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.9, 163.1, 161.5, 156.1, 144.8, 144.8, 134.2, 134.1, 131.6, 122.9, 122.9, 114.3, 114.1, 113.8, 112.9, 112.7, 50.8, 37, 36, 36, 35.1, 29.2, 25.1, 22.8。

[1496] 实施例70: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[1497]



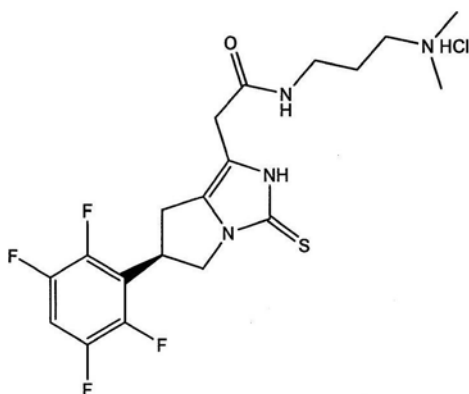
[1498] 化合物以类似于实施例37的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备且分离为浅黄色固体。

[1499] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.61 (1H, s), 7.59-7.53 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.48 (2H, m), 3.46 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.31 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.79 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.90 (2H, quin, $J=6.9\text{Hz}$), 1.78 (2H, quin, $J=6.9\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.10 (1H, t br, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1500] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.2, 161.8, 160.1, 155.9, 133, 133, 132.3, 132.2, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.8, 51.6, 51.6, 46.1, 45.6, 32.2, 30.5, 25.6, 24, 22.1, 20.7。

[1501] 实施例71: (R)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺盐酸盐

[1502]



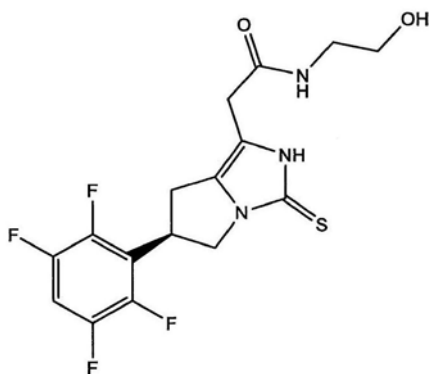
[1503] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为微黄色粉末。

[1504] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.78 (1H, m), 10.33 (1H, br s), 8.22 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.19 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.80 (1H, m), 3.29 (3H, m), 3.11 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.01 (2H, m), 2.91 (1H, br dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 2.71 (6H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 1.79 (2H, m)。

[1505] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.1, 146.4, 146.4, 146.3, 145.4, 145.4, 145.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.8, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 129.5, 120.3, 120.2, 119.2, 114.7, 105.9, 105.8, 105.6, 54.4, 48.5, 42, 42, 35.9, 35.8, 31.5, 29.2, 24.1。

[1506] 实施例72: (R)-N-(2-羟基乙基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[1507]



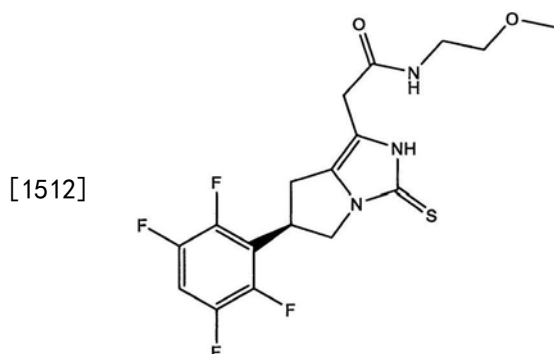
[1508] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[1509] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 10.98 (1H, m), 7.98 (1H, br t, $J=5.2\text{Hz}$), 7.84 (1H, m), 4.68 (1H, br s), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, br dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.39 (2H, br t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.25 (3H, m), 3.11 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 2.89 (1H, br dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[1510] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.7, 155.2, 146.4, 146.3, 146.3, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7,

143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.4, 105.9, 105.7, 105.6, 59.7, 48.4, 41.7, 35.8, 31.5, 29.1。

[1511] 实施例73: (R)-N-(2-甲氧基乙基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

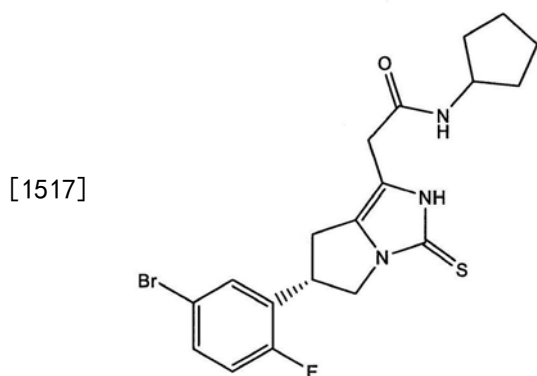


[1513] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[1514] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, br s), 8.04 (1H, br t, $J=5.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=9.5, 11.3\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.33 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.29-3.16 (8H, m), 2.88 (1H, br dd, $J=15.9, 8.1\text{Hz}$)。

[1515] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.3, 105.9, 105.7, 105.6, 70.5, 57.8, 48.4, 38.6, 35.7, 31.4, 29.2。

[1516] 实施例74: (S)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺



[1518] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰褐色固体。

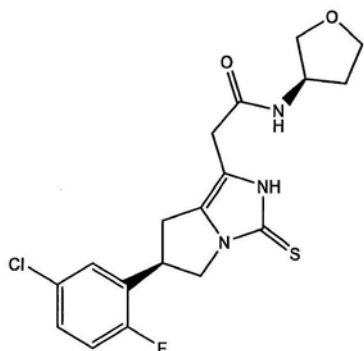
[1519] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, s), 7.93 (1H, br d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=6.7, 2.4\text{Hz}$), 7.53 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=10.3, 8.8\text{Hz}$), 4.20 (1H, quin, $J=7.8\text{Hz}$), 4.12 (1H, dd, $J=11.2, 8.1\text{Hz}$), 3.97 (1H, sxt, $J=6.9\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.3,$

7.5Hz), 3.21 (2H, s), 3.17 (1H, br dd, $J=15.5, 8.1\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.5, 7.8\text{Hz}$), 1.77 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.35 (2H, m)。

[1520] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167, 160.3, 158.7, 155.2, 131.9, 131.8, 131.4, 131.3, 130.8, 130.7, 128.8, 118, 117.9, 116.5, 116.5, 114.8, 50.5, 49.2, 40.3, 32.2, 31.5, 29.7, 23.4。

[1521] 实施例75: 2-((R)-6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[1522]



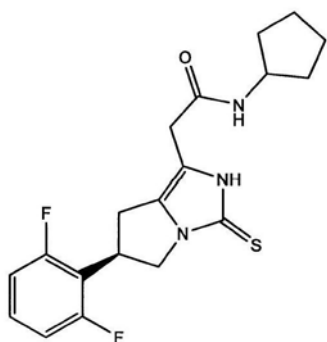
[1523] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为绿色固体。

[1524] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 8.22 (1H, br d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=10.1, 8.9\text{Hz}$), 4.21 (2H, m), 4.13 (1H, dd, $J=11.3, 8.1\text{Hz}$), 3.77 (1H, m), 3.72 (2H, m), 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.25 (2H, s), 3.18 (1H, dd, $J=15.4, 8.1\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.4, 7.8\text{Hz}$), 2.07 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$), 1.71 (1H, m)。

[1525] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 159.8, 158.2, 155.3, 130.4, 130.3, 129, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 117.6, 117.4, 114.6, 72.4, 66.3, 49.8, 49.2, 40.3, 32, 31.3, 29.6。

[1526] 实施例76: (R)-N-环戊基-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1527]



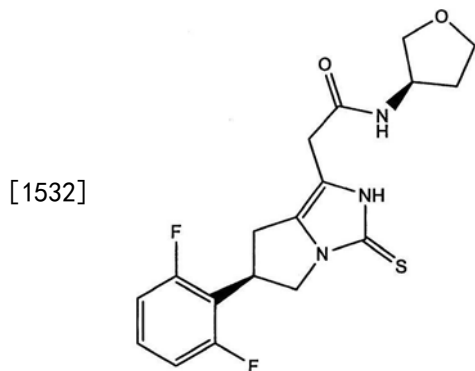
[1528] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅灰色固体。

[1529] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 7.92 (1H, br d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40 (1H, m), 7.13 (2H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.3, 11.3\text{Hz}$), 3.96 (1H, sxt, $J=6.8\text{Hz}$),

3.71 (1H, dd, $J=11.4, 8.4\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 3.18 (1H, dd, $J=9.2, 15.6\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.6, 8.6\text{Hz}$), 1.77 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.35 (2H, m)。

[1530] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167, 161.6, 161.6, 160, 159.9, 155.1, 129.8, 129.7, 129.7, 129, 116.6, 116.4, 116.3, 114.5, 112.2, 112.2, 112.1, 112.1, 50.5, 48.6, 35.3, 32.2, 32.2, 31.5, 29.4, 23.4。

[1531] 实施例77: 2-(R)-6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

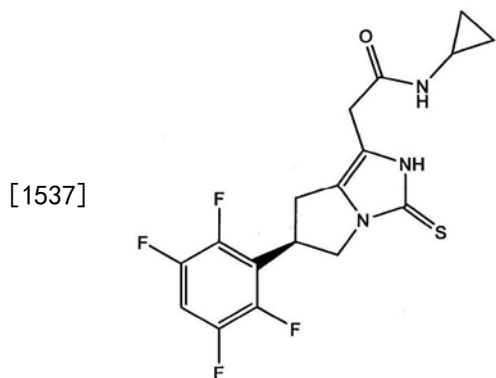


[1533] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅灰色固体。

[1534] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 8.21 (1H, br d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, m), 7.13 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.41 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.21 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=10.8, 9.8\text{Hz}$), 3.76 (1H, m), 3.71 (2H, m), 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.19 (1H, dd, $J=15.6, 9.2\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.7, 8.7\text{Hz}$), 2.06 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$), 1.71 (1H, m)。

[1535] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 161.6, 161.6, 160, 159.9, 155.1, 129.8, 129.7, 129.7, 129.2, 116.5, 116.4, 116.3, 114.2, 112.2, 112.2, 112.1, 112.1, 72.4, 66.3, 49.8, 48.6, 35.3, 32, 31.3, 29.4。

[1536] 实施例78: (R)-N-环丙基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺



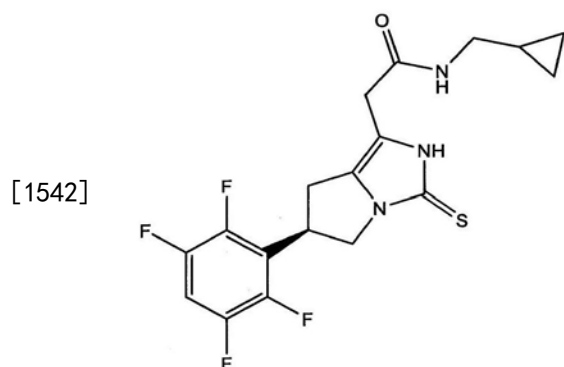
[1538] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色粉

末。

[1539] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.74 (1H, s), 8.04 (1H, br d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.7, 7.9\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 3.19 (2H, m), 2.88 (1H, dd, $J=15.9, 8.2\text{Hz}$), 2.59 (1H, tq, $J=7.4, 3.8\text{Hz}$), 0.60 (2H, m), 0.38 (2H, m)。

[1540] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.7, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.3, 105.9, 105.7, 105.5, 48.4, 35.7, 31.3, 29.2, 22.4, 5.6, 5.6。

[1541] 实施例79: (R)-N-(环丙基甲基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺



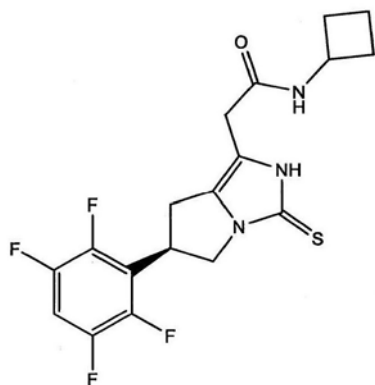
[1543] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1544] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.76 (1H, s), 8.05 (1H, br t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.6, 9.1\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=9.3, 11.7\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=16.1, 8.3\text{Hz}$), 0.87 (1H, m), 0.38 (2H, m), 0.13 (2H, m)。

[1545] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.4, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.4, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 43.1, 35.8, 31.5, 29.2, 10.7, 3.2。

[1546] 实施例80: (R)-N-环丁基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1547]



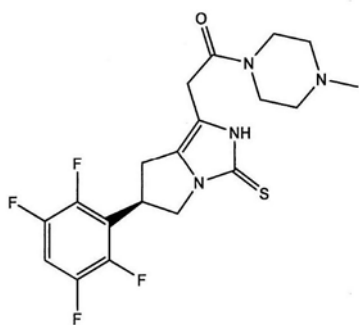
[1548] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色粉末。

[1549] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 8.20 (1H, br d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (2H, m), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.24 (1H, br dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 2.87 (1H, br dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.12 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.60 (2H, m)。

[1550] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.5, 155.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.3, 105.9, 105.7, 105.5, 48.4, 44, 35.7, 31.4, 30.2, 30.2, 29.2, 14.6。

[1551] 实施例81: (R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[1552]

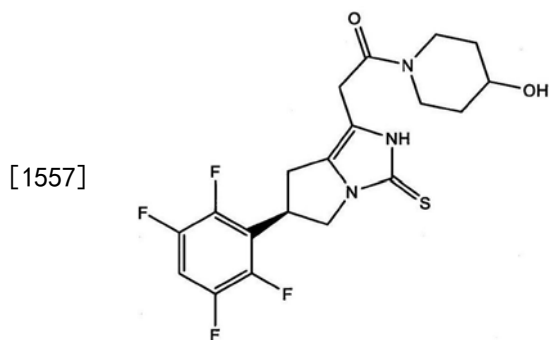


[1553] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1554] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.50 (2H, m), 3.48-3.38 (4H, m), 3.24 (1H, br dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 2.26 (4H, m), 2.17 (3H, s)。

[1555] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.5, 155.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 129, 120.5, 120.4, 120.3, 114.2, 105.8, 105.7, 105.5, 54.6, 54.2, 48.5, 45.6, 45.1, 41.2, 35.8, 29.2, 29.1。

[1556] 实施例82: (R)-1-(4-羟基哌啶-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

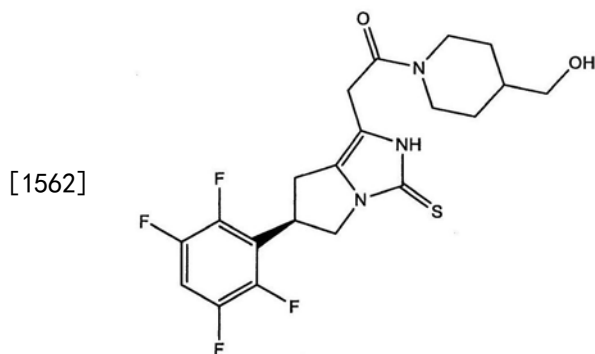


[1558] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1559] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 4.75 (1H, s br), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.67 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.24 (1H, br dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$), 3.16 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.32 (1H, br d, $J=9.1\text{Hz}$), 1.24 (1H, m)。

[1560] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 66.2, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.5, 120.4, 120.2, 114.4, 105.9, 105.7, 105.5, 65.4, 65.4, 48.4, 42.8, 39, 35.8, 34.5, 34.4, 33.8, 29.2, 29.1, 29.1。

[1561] 实施例83: (R)-1-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮



[1563] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色粉末。

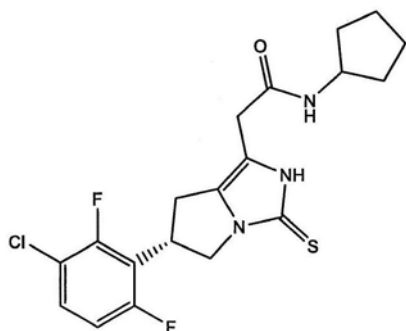
[1564] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, br d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.48 (1H, br), 4.34 (1H, br d, $J=11.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, m), 3.84 (1H, br d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.77 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.23 (3H, m), 2.98 (1H, m), 2.86 (1H, m), 2.52 (1H, m), 1.74-1.51 (3H, m), 0.98 (2H, m)。

[1565] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.1, 166.1, 155.2, 155.1, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2,

145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.5, 114.4, 105.9, 105.7, 105.5, 65.5, 65.5, 48.5, 45.3, 45.3, 41.3, 38.3, 38.3, 35.8, 35.7, 29.2, 29.2, 29, 28.3, 28.3。

[1566] 实施例84: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

[1567]



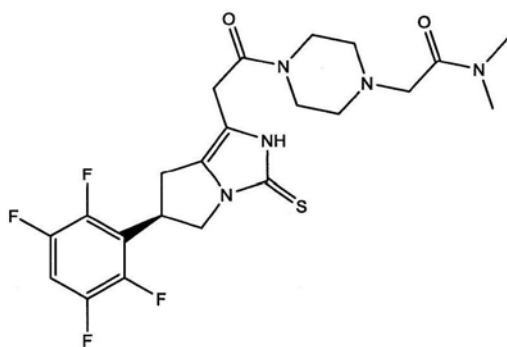
[1568] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为白色固体。

[1569] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.55 (1H, br s), 7.93 (1H, br d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=9.6, 10.5\text{Hz}$), 3.96 (1H, sxt, $J=6.8\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.21 (1H, m), 3.20 (2H, s), 2.83 (1H, br dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 1.76 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.35 (2H, m)。

[1570] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.9, 118.8, 118.7, 118.6, 116, 115.9, 114.5, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 50.5, 48.5, 35.6, 32.2, 32.2, 31.5, 29.3, 23.4。

[1571] 实施例85: (R)-N,N-二甲基-2-(4-(2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基)乙酰胺

[1572]



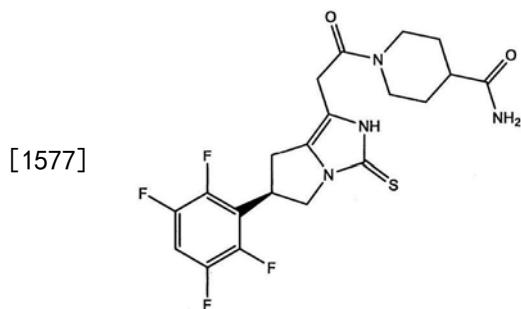
[1573] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[1574] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, m), 7.85 (1H, m), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 3.44 (4H, m), 3.24 (1H, br dd, $J=15.8, 9.5\text{Hz}$), 3.16 (2H, s), 2.99 (3H, s), 2.86 (1H, dd, $J=7.8, 15.7\text{Hz}$), 2.80 (3H, s),

2.41 (4H, m)。

[1575] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.7, 166.4, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.5, 120.4, 120.3, 114.2, 105.8, 105.7, 105.5, 59.5, 52.5, 52.1, 48.5, 45.2, 41.3, 36.6, 35.8, 34.9, 29.2, 29。

[1576] 实施例86: (R)-1-(2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺

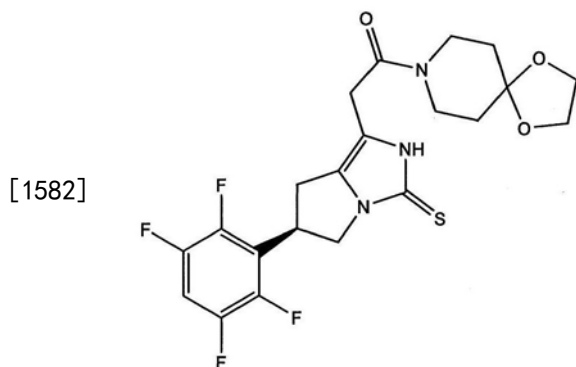


[1578] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基制备且分离为米色粉末。

[1579] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (1H, br d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 7.28 (1H, br s), 6.80 (1H, br s), 4.49 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.30 (1H, br d, $J=13.1\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=9.7, 11.3\text{Hz}$), 3.86 (1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.50 (2H, m), 3.24 (1H, ddd, $J=15.7, 9.1, 6.5\text{Hz}$), 3.02 (1H, m), 2.87 (1H, dd, $J=7.9, 15.7\text{Hz}$), 2.60 (1H, m), 2.32 (1H, tt, $J=11.4, 3.8\text{Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.35 (1H, m)。

[1580] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 175.9, 175.9, 166.3, 166.2, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.4, 120.3, 120.2, 114.4, 105.9, 105.7, 105.5, 48.4, 44.8, 41.2, 41, 35.8, 29.1, 29.1, 29, 28.7, 28.1。

[1581] 实施例87: (R)-1-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮



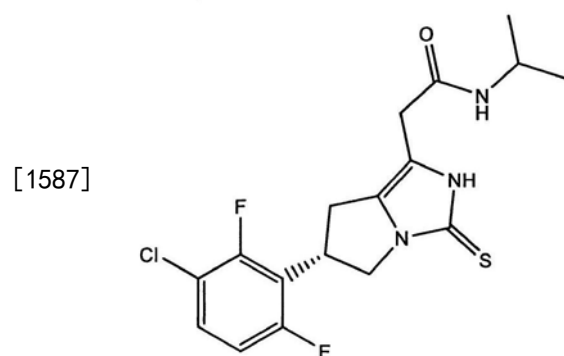
[1583] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟

苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为白色粉末。

[1584] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.68 (1H, m), 7.85 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.90 (4H, s), 3.78 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.53 (2H, s), 3.49 (4H, m), 3.24 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, br s)。

[1585] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.4, 155.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129.1, 120.5, 120.4, 120.3, 114.3, 106.3, 105.8, 105.7, 105.5, 63.8, 48.4, 43.4, 35.8, 34.9, 34.3, 29.2, 29。

[1586] 实施例88: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

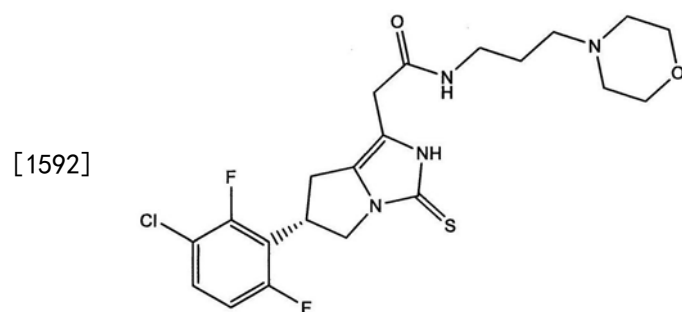


[1588] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为白色固体。

[1589] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.75 (1H, br s), 7.86 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.80 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J=9.2, 15.8\text{Hz}$), 3.19 (2H, s), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 1.03 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

[1590] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.5, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.9, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.5, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 48.5, 40.6, 35.6, 31.5, 29.3, 22.3。

[1591] 实施例89: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(3-吗啉代丙基) 乙酰胺



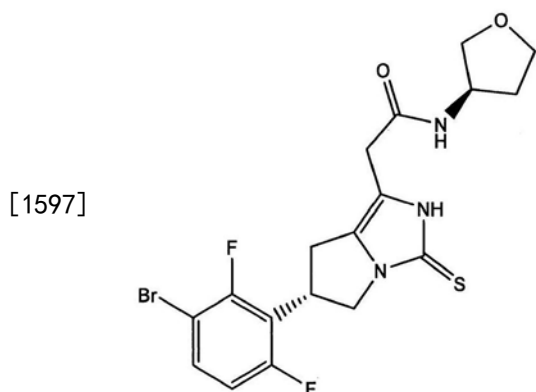
[1593] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二

氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为白色固体。

[1594] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.75 (1H, s), 7.93 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.2, 9.4\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.53 (4H, br t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.22 (2H, s), 3.21 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$), 2.29 (4H, br s), 2.24 (2H, br t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.53 (2H, quin, $J=7.1\text{Hz}$)。

[1595] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 129, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 114.3, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 66.2, 55.8, 53.3, 48.5, 37.1, 35.6, 31.5, 29.3, 25.9。

[1596] 实施例90: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基) 乙酰胺

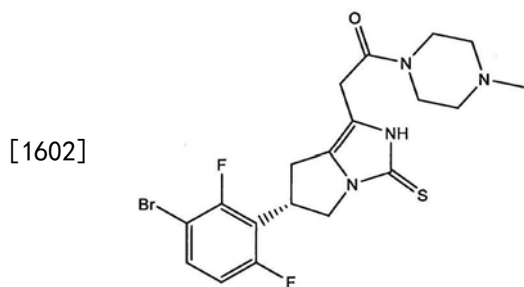


[1598] 化合物以类似于实施例32的方式从 (S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[1599] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.75 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, td, $J=8.4, 5.7\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.20 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, m), 3.72 (2H, m), 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.21 (1H, dd, $J=9.3, 15.7\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.06 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[1600] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.8, 118.7, 118.5, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 72.4, 66.3, 49.8, 48.6, 35.6, 32, 31.3, 29.3。

[1601] 实施例91: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙-1-酮

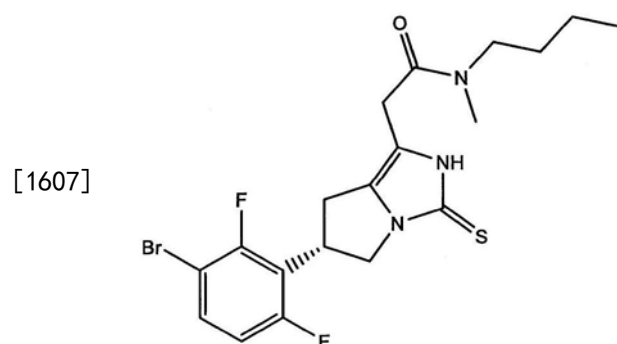


[1603] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色固体。

[1604] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.70 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.49 (2H, m), 3.43 (4H, m), 3.20 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.81 (1H, dd, $J=15.8, 8.0\text{Hz}$), 2.26 (4H, m), 2.17 (3H, s)。

[1605] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.5, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 132.5, 132.4, 129.2, 118.9, 118.7, 118.6, 114.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 54.6, 54.2, 48.6, 45.6, 45.1, 41.2, 35.7, 29.3, 29.1。

[1606] 实施例92: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-丁基-N-甲基乙酰胺



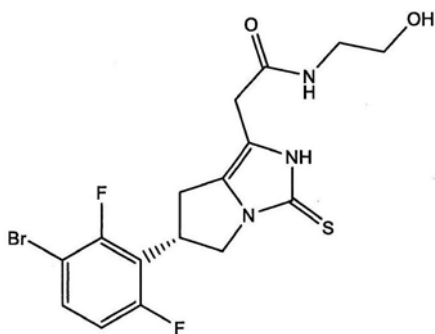
[1608] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色固体。

[1609] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.71 (1H, br s), 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=9.4, 11.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.24 (3H, m), 2.95 (1.6H, s), 2.82 (1H, m), 2.79 (1.4H, s), 1.49 (1H, quin, $J=7.6\text{Hz}$), 1.40 (1H, m), 1.31-1.15 (2H, m), 0.90, 0.85 (3H, 2t, $J=7.2\text{Hz}$)。

[1610] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 167.5, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.5, 132.4, 129.2, 129.1, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 118.6, 114.4, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 49.1, 48.6, 46.7, 35.7, 35, 33.1, 30, 29.4, 29.3, 29.3, 28.9, 28.8, 19.5, 19.3, 13.7。

[1611] 实施例93: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺

[1612]



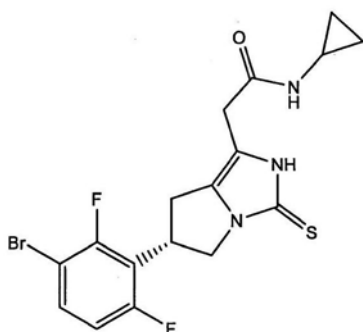
[1613] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[1614] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 7.96 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.67 (1H, br s), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.5, 11.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.39 (2H, br t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.24 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J=15.7, 9.5\text{Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1615] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.7, 118.6, 118.4, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 59.7, 48.5, 41.7, 35.7, 31.5, 29.2。

[1616] 实施例94: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺

[1617]



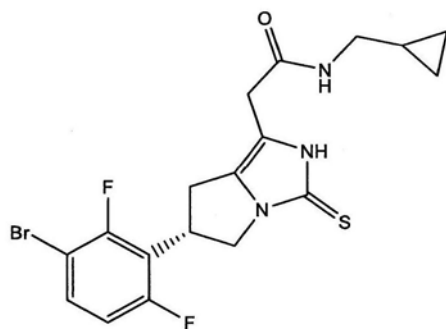
[1618] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为褐色粉末。

[1619] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 8.03 (1H, br d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, td, $J=8.4, 5.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.6, 11.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J=9.7, 15.9\text{Hz}$), 3.18 (2H, s), 2.83 (1H, dd, $J=15.6, 8.3\text{Hz}$), 2.59 (1H, m), 0.59 (2H, m), 0.38 (2H, m)。

[1620] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.7, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.7, 118.6, 118.5, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.6, 31.3, 29.3, 22.4, 5.6, 5.6。

[1621] 实施例95: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(环丙基甲基)乙酰胺

[1622]



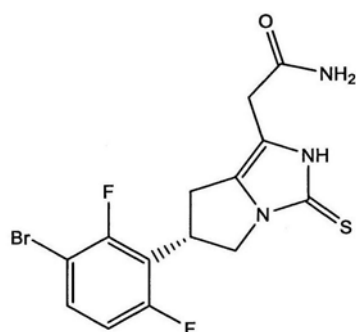
[1623] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[1624] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 8.04 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.22 (1H, dd, $J=9.5, 15.7\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 0.87 (1H, m), 0.37 (2H, m), 0.13 (2H, m)。

[1625] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.4, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.7, 118.6, 118.5, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 43.1, 35.6, 31.5, 29.3, 10.7, 3.2。

[1626] 实施例96: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1627]



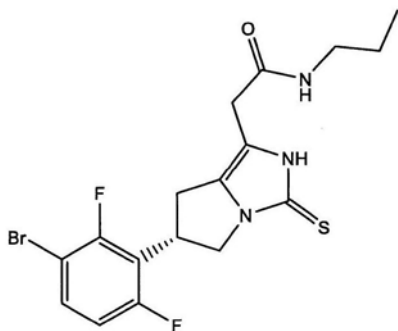
[1628] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[1629] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 7.72 (1H, td, $J=8.4, 5.7\text{Hz}$), 7.37 (1H, br s), 7.17 (1H, m), 7.02 (1H, br s), 4.45 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.5, 11.2\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.23 (1H, dd, $J=9.3, 16.0\text{Hz}$), 3.21 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=15.7, 8.4\text{Hz}$)。

[1630] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.8, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.2, 118.7, 118.5, 118.4, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 35.7, 31.2, 29.2。

[1631] 实施例97: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-丙基乙酰胺

[1632]



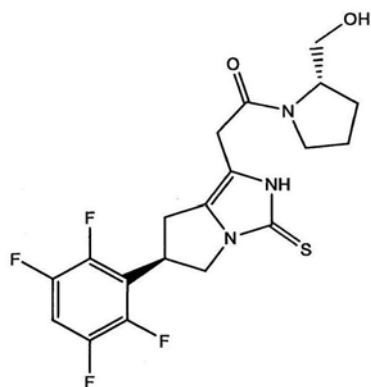
[1633] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[1634] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.91 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=8.8, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.23 (2H, s), 3.20 (1H, dd, $J=9.0, 15.8\text{Hz}$), 2.99 (2H, m), 2.83 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 1.39 (2H, sxt, $J=7.2\text{Hz}$), 0.82 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

[1635] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.4, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.2, 129.1, 118.7, 118.6, 118.5, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 40.5, 35.7, 31.5, 29.3, 22.3, 11.4。

[1636] 实施例98: 1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[1637]

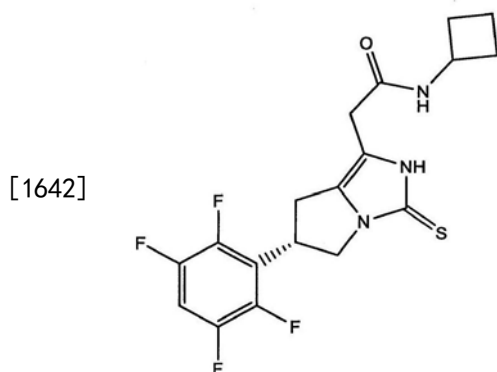


[1638] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[1639] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 5.18-4.57 (1H, 2br s), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 4.0-3.86 (1H, 2m), 3.78 (1H, br dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$), 3.67-3.18 (7H, 多重峰), 2.87 (1H, br dd, $J=15.7, 7.9\text{Hz}$), 2.01-1.68 (4H, m)。

[1640] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 166.7, 155.1, 155, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 129, 120.5, 120.4, 120.3, 114.6, 114.1, 105.8, 105.7, 105.5, 62.6, 60.9, 58.8, 58.8, 48.4, 47, 45.5, 35.8, 35.7, 30.7, 30, 29.2, 27.8, 26.7, 23.4, 21.4。

[1641] 实施例99: (S)-N-环丁基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

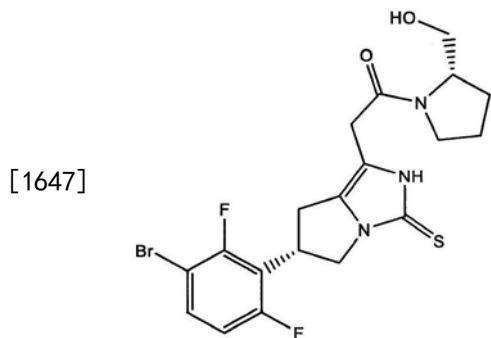


[1643] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色粉末。

[1644] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 8.20 (1H, br d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (2H, m), 3.77 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.24 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 3.20 (2H, s), 2.87 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.12 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.60 (2H, m)。

[1645] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.5, 155.2, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.3, 114.3, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 44, 35.7, 31.4, 30.2, 30.2, 29.2, 14.6。

[1646] 实施例100: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮



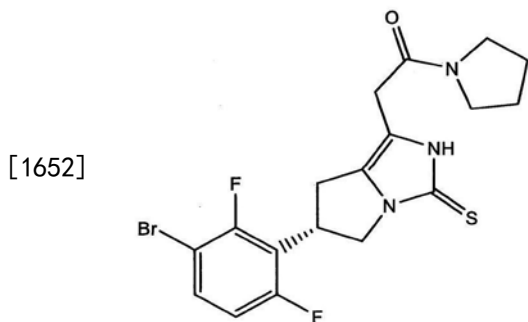
[1648] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为褐色固体。

[1649] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.97 (0.35H, br s), 4.71 (0.65H, br s), 4.45 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=9.0, 11.2\text{Hz}$), 3.95 (0.35H, m), 3.91 (0.65H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.57 (0.35H, m), 3.52-3.36 (3.65H, m), 3.31-3.14 (3H, m), 2.83 (1H, m), 1.84 (4H, m)。

[1650] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155, 155, 132.5, 132.4, 129.3, 129.1, 118.9, 118.8, 118.7, 118.7, 114.5, 114, 113.8,

113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 62.7, 60.9, 58.8, 58.8, 48.6, 48.6, 47, 45.5, 35.6, 30.7, 30.1, 29.4, 29.3, 27.8, 26.7, 23.4, 21.4。

[1651] 实施例101: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

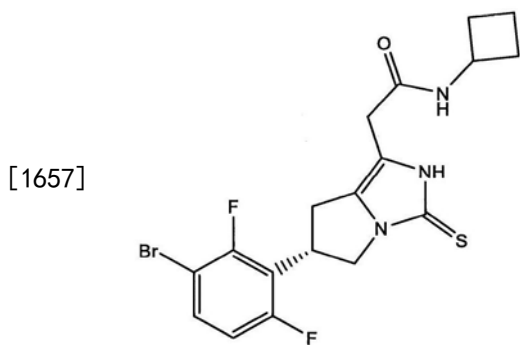


[1653] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

[1654] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.42 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.27 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J=15.7, 9.4\text{Hz}$), 2.81 (1H, dd, $J=15.7, 8.1\text{Hz}$), 1.87 (2H, m), 1.76 (2H, m)。

[1655] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.1, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.2, 118.9, 118.8, 118.6, 114.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 46.2, 45.5, 35.6, 30.5, 29.3, 25.6, 24。

[1656] 实施例102: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丁基乙酰胺



[1658] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

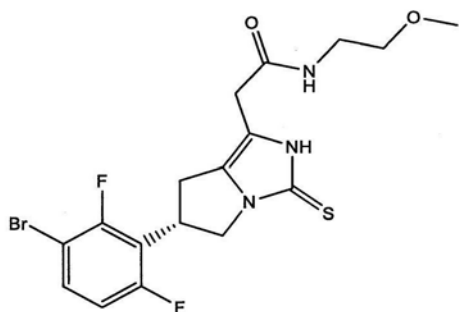
[1659] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 8.20 (1H, br d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.20 (1H, dd, $J=9.3, 15.5\text{Hz}$), 3.19 (2H, s), 2.82 (1H, dd, $J=15.6, 8.3\text{Hz}$), 2.12 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.60 (2H, m)。

[1660] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9,

155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.8, 118.6, 118.5, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 44, 35.6, 31.4, 30.2, 30.2, 29.3, 14.7。

[1661] 实施例103: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺

[1662]



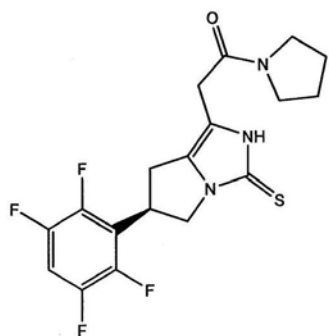
[1663] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色粉末。

[1664] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 8.04 (1H, br t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=m$), 3.72 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.32 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.24 (2H, m), 3.22-3.17 (3H, m), 3.20 (3H, s), 2.83 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$)。

[1665] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.7, 118.6, 118.5, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 70.5, 57.8, 48.5, 38.6, 35.6, 31.5, 29.3。

[1666] 实施例104: (R)-1-(吡咯烷-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[1667]

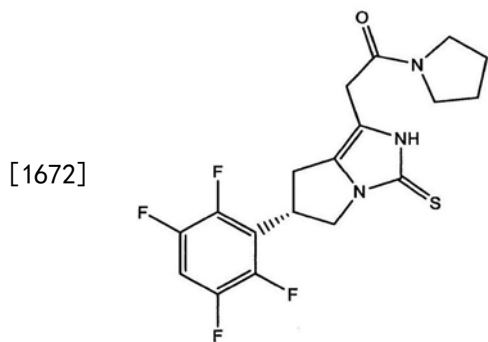


[1668] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[1669] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.6, 9.1\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.42 (4H, m), 3.27 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=9.3, 15.8\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.88 (2H, m), 1.76 (2H, m)。

[1670] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.1, 155.1, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.5, 120.4, 120.3, 114.2, 105.8, 105.7, 105.5, 48.5, 46.1, 45.5, 35.7, 30.4, 29.2, 25.6, 24。

[1671] 实施例105: (S)-1-(吡咯烷-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

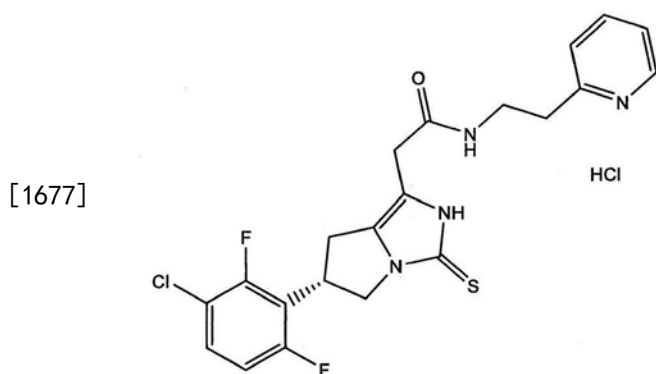


[1673] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[1674] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.42 (4H, m), 3.27 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=9.3, 15.8\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.87 (2H, m), 1.76 (2H, m)。

[1675] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.1, 155.1, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.5, 120.4, 120.3, 114.2, 105.8, 105.7, 105.5, 48.5, 46.1, 45.5, 35.7, 30.4, 29.2, 25.6, 24。

[1676] 实施例106: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰胺盐酸盐



[1678] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

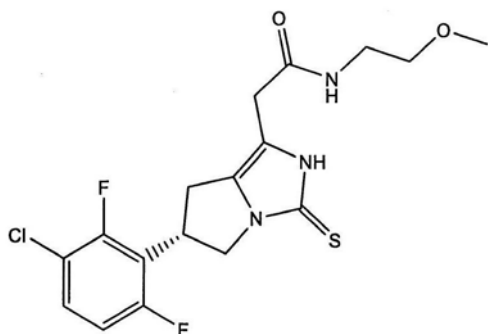
[1679] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, br s), 8.70 (1H, br d, $J=5.1\text{Hz}$), 8.25 (1H, br s), 8.12 (1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.71 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.23 (1H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.4, 11.4\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 8.2\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.15 (1H, dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.79 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1680] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168, 160.2, 160.1, 158.6, 158.5, 156.6, 156.6, 155.9, 155.8,

155.2, 155.2, 155, 154.9, 143.7, 143.2, 129.8, 129.7, 129.4, 126.3, 123.9, 118.7, 118.5, 118.4, 116.1, 116, 114.1, 114, 113.3, 113.1, 48.5, 38.1, 35.6, 34.3, 31.5, 29.2。

[1681] 实施例107: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺

[1682]



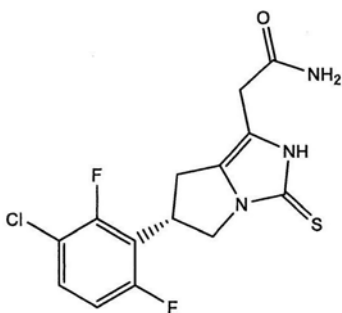
[1683] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1684] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 8.04 (1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.32 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.26-3.15 (5H, m), 3.20 (3H, s), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$)。

[1685] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 155.1, 129.7, 129.6, 129.1, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.2, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 70.5, 57.8, 48.5, 38.6, 35.6, 31.5, 29.2。

[1686] 实施例108: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1687]



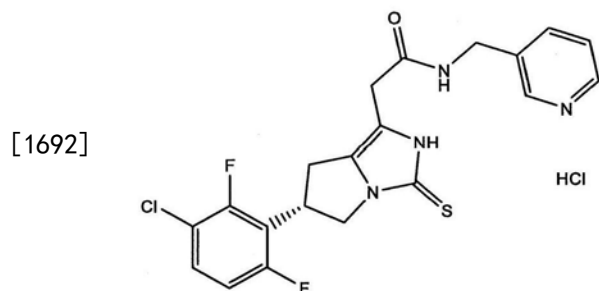
[1688] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1689] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, br s), 7.62 (1H, m), 7.37 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.01 (1H, br s), 4.45 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.4, 11.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.23 (1H, dd, $J=9.3, 15.7\text{Hz}$), 3.21 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J=15.7, 8.5\text{Hz}$)。

[1690] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.8, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.1, 155, 154.9, 129.7, 129.6, 129.2, 118.7, 118.6, 118.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.4, 113.2,

113.2, 113.1, 113.1, 48.5, 35.6, 31.2, 29.2。

[1691] 实施例109: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺盐酸盐

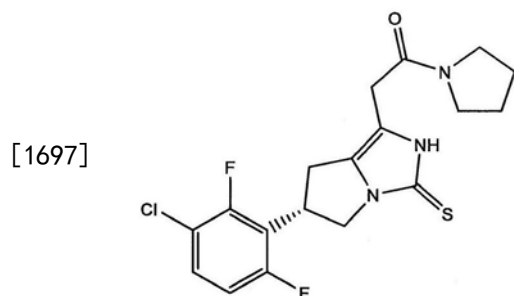


[1693] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1694] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.81 (1H, s), 8.51 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 8.48 (1H, dd, $J=0.6, 2.4\text{Hz}$), 8.41 (1H, dd, $J=4.7, 1.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.31 (1H, ddd, $J=0.8, 4.8, 7.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.42 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.29 (2H, m), 4.14 (1H, dd, $J=9.4, 11.3\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.32 (2H, m), 3.14 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.76 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1695] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.9, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.3, 154.9, 154.9, 148.8, 148.1, 135.2, 134.7, 129.7, 129.7, 129.3, 123.3, 118.6, 118.5, 118.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 48.5, 39.8, 35.6, 31.4, 29.2。

[1696] 实施例110: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮



[1698] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

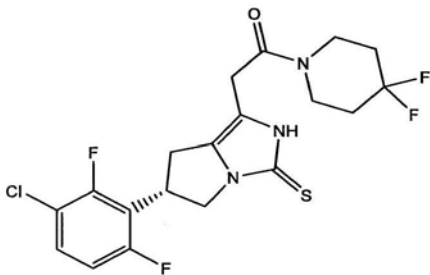
[1699] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, br s), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.42 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.27 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.22 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 1.87 (2H, m), 1.76 (2H, m)。

[1700] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.1, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.2, 118.9, 118.8, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.1, 113.2,

113.2, 113.1, 113.1, 48.6, 46.1, 45.5, 35.6, 30.4, 29.3, 25.6, 24。

[1701] 实施例111: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮

[1702]



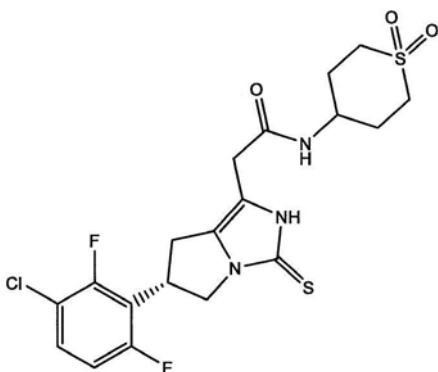
[1703] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1704] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.57 (2H, s), 3.56 (4H, m), 3.23 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.7, 8.1\text{Hz}$), 2.02 (2H, m), 1.91 (2H, m)。

[1705] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.4, 124.3, 122.7, 121.1, 118.9, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 48.6, 42.1, 42.1, 42.1, 38.5, 38.4, 38.4, 35.6, 33.9, 33.8, 33.6, 33.3, 33.2, 33, 29.2, 28.9。

[1706] 实施例112: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,1-二氧化桥四氢-2H-噻喃-4-基)乙酰胺

[1707]



[1708] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

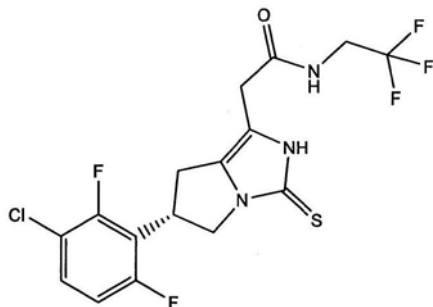
[1709] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.77 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.93 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.7, 8.0\text{Hz}$), 3.27-3.17 (5H, m), 3.08 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$), 2.04 (2H, m), 1.90 (2H, m)。

[1710] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.1, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.2, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.1, 113.3,

113.2, 113.1, 113.1, 48.5, 48.3, 43.9, 35.6, 31.4, 29.3, 29.1。

[1711] 实施例113: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[1712]



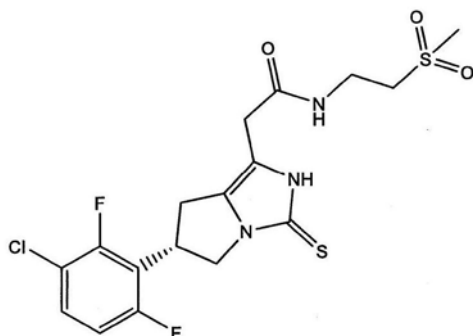
[1713] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1714] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.79 (1H, s), 8.64 (1H, br t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.2, 9.3\text{Hz}$), 3.90 (2H, qd, $J=9.8, 6.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.36 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$)。

[1715] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.3, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 129.4, 127.5, 125.6, 123.8, 121.9, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.5, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 48.5, 35.6, 31.1, 29.2。

[1716] 实施例114: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙酰胺

[1717]



[1718] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

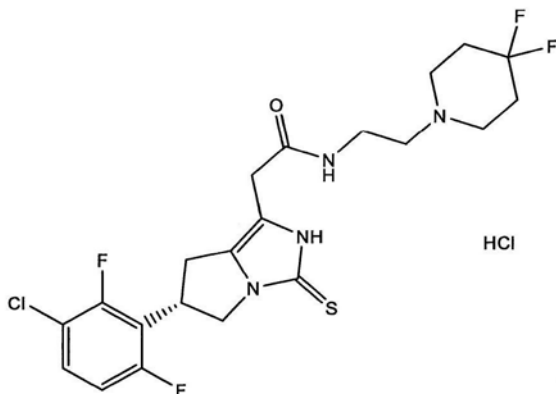
[1719] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 8.20 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 8.1\text{Hz}$), 3.46 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.24 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.23 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1720] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.1, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.3, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.5, 118.6, 118.5, 118.4, 116.1, 115.9, 113.8, 113.2, 113.1, 53,

48.5, 40.8, 35.6, 33, 31.3, 29.2。

[1721] 实施例115: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)乙酰胺盐酸盐

[1722]



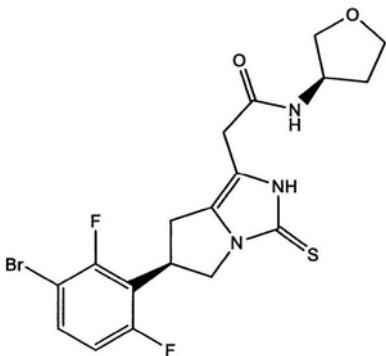
[1723] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1724] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 10.88 (1H, br s), 8.28 (1H, br t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=9.4, 11.4\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=8.2, 11.5\text{Hz}$), 3.64 (2H, br s), 3.46 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 3.33 (2H, m), 3.24 (1H, dd, $J=9.2, 15.8\text{Hz}$), 3.20 (2H, br s), 3.15 (2H, br s), 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.5\text{Hz}$), 2.46-2.24 (4H, 2br s)。

[1725] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.5, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 155.3, 155, 129.8, 129.7, 129.6, 118.6, 118.5, 118.4, 116.2, 116.1, 116.1, 116, 113.8, 113.3, 113.3, 113.1, 113.1, 54.2, 48.7, 48.5, 35.6, 33.9, 31.5, 30.4, 29.3。

[1726] 实施例116: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[1727]



[1728] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

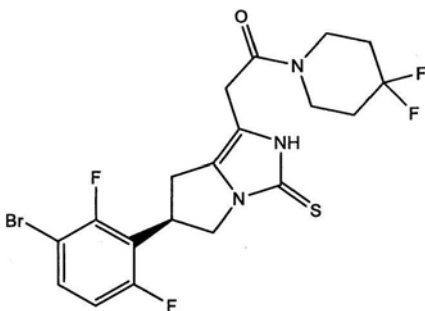
[1729] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.21 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, m), 3.71 (2H, m), 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.22 (1H,

dd, $J=9.4, 15.8\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.06 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[1730] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.8, 118.7, 118.5, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 72.4, 66.3, 49.7, 48.6, 35.6, 32, 31.3, 29.3。

[1731] 实施例117: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮

[1732]



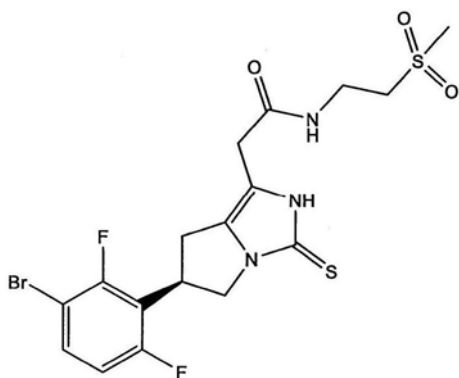
[1733] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1734] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=9.0, 8.0, 5.7\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.56 (6H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.02 (2H, m), 1.91 (2H, m)。

[1735] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 132.5, 132.4, 129.4, 124.2, 122.6, 121, 118.8, 118.7, 118.6, 114, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 42.1, 42.1, 42.1, 38.5, 38.4, 38.4, 35.7, 33.9, 33.8, 33.6, 33.3, 33.2, 33, 29.3, 28.9。

[1736] 实施例118: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙酰胺

[1737]



[1738] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

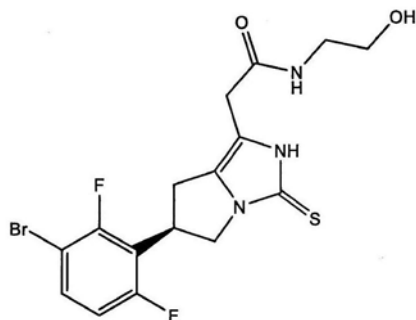
[1739] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 8.19 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=8.9, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.73 (1H,

dd, $J=11.6, 8.2\text{Hz}$), 3.46 (2H, m), 3.30-3.18 (5H, m), 2.99 (3H, s), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1740] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.1, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.3, 132.5, 132.4, 129.5, 118.6, 118.5, 118.4, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 53, 48.5, 40.8, 35.7, 33, 31.3, 29.2。

[1741] 实施例119: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺

[1742]



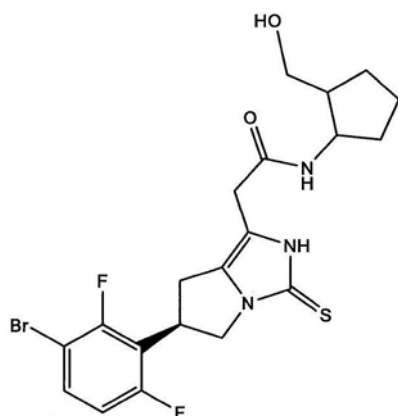
[1743] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[1744] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 7.95 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.66 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.39 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 3.24 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J=15.8, 9.5\text{Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1745] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.7, 118.6, 118.4, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 59.7, 48.5, 41.7, 35.7, 31.5, 29.3。

[1746] 实施例120: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(羟基甲基)环戊基)乙酰胺

[1747]



[1748] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

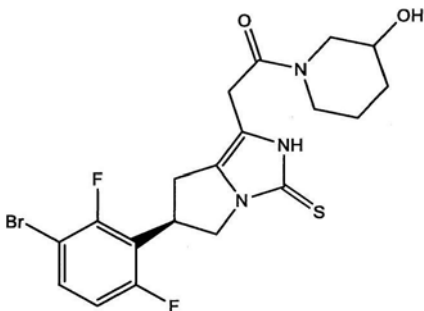
[1749] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.76 (1H, br s), 7.80 (0.5H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.80 (0.5H, d, $J=$

4.5Hz), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=11.1, 9.8\text{Hz}$), 4.08 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.0, 8.2\text{Hz}$), 3.33 (1H, m), 3.27 (2H, s), 3.25 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.84 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.33 (1H, m)。

[1750] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.8, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129, 129, 118.8, 118.7, 118.5, 114.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 60.9, 51.5, 51.5, 48.6, 45, 45, 35.7, 35.6, 31.4, 31.3, 31.3, 29.3, 26.2, 26.2, 21.5。

[1751] 实施例121: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-羟基哌啶-1-基)乙-1-酮

[1752]



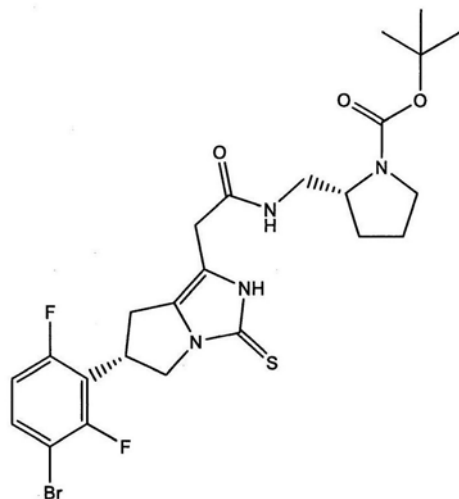
[1753] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

[1754] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, m), 7.72 (1H, ddd, $J=8.7, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.89 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 4.08 (0.5H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.64-3.43 (4H, m), 3.35 (0.5H, m), 3.26-3.13 (1.5H, m), 3.10 (0.5H, m), 3.00 (0.5H, m), 2.81 (1H, m), 2.57 (0.5H, m), 1.87-1.72 (1H, 2m), 1.65 (1H, m), 1.44 (0.5H, m), 1.31 (1.5H, m)。

[1755] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.7, 166.7, 166.4, 166.4, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 132.5, 132.4, 129.1, 118.9, 118.8, 118.7, 118.6, 118.6, 118.5, 114.4, 114.3, 114.3, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 65, 64.9, 54.9, 52.3, 48.6, 45.4, 45.4, 41.7, 41.7, 35.7, 32.8, 32.8, 32.3, 32.3, 29.3, 29.2, 29.1, 29, 23.4, 23.4, 21.7, 21.7。

[1756] 实施例122: (R)-2-((2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[1757]



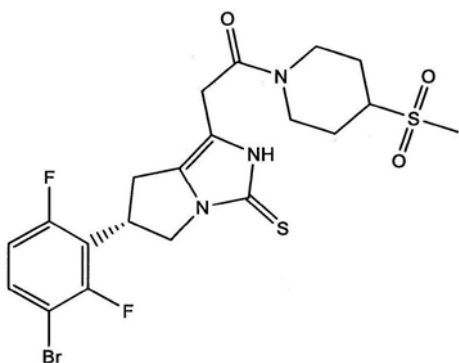
[1758] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

[1759] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, 2s), 8.00 (1H, m), 7.72 (1H, td, $J=8.4, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=9.5, 11.4\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=8.0, 11.5\text{Hz}$), 3.71 (1H, m), 3.25 (2H, s), 3.20 (3H, m), 3.07, 2.96 (1H, 2m), 2.83 (1H, m), 1.87–1.58 (5H, m), 1.38 (9H, s)。

[1760] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.8, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.2, 153.9, 153.4, 132.5, 132.4, 129.2, 129, 118.7, 118.6, 118.5, 118.5, 114.3, 114.3, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 78.4, 56.4, 48.5, 46.4, 46.1, 40.9, 35.7, 31.5, 29.3, 28.1, 27.6, 23.1, 22.2。

[1761] 实施例123: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1762]

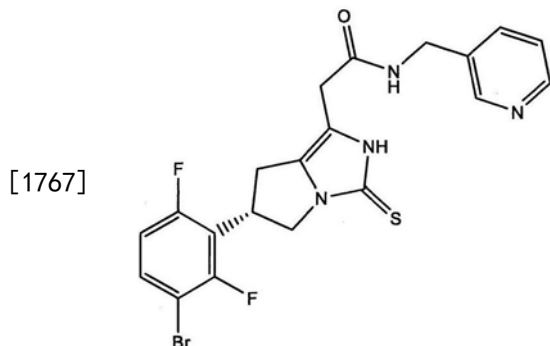


[1763] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色固体。

[1764] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.69 (1H, 2s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 4.01 (1H, br d, $J=13.6\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.54 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.82 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.04 (2H, br d, $J=12.5\text{Hz}$), 1.56 (1H, m), 1.42 (1H, m)。

[1765] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.5, 166.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 132.5, 132.4, 129.3, 129.2, 118.7, 118.6, 118.5, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 58.4, 58.4, 48.6, 43.9, 37.5, 35.7, 29.2, 29, 29, 24.7, 24.1。

[1766] 实施例124: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺

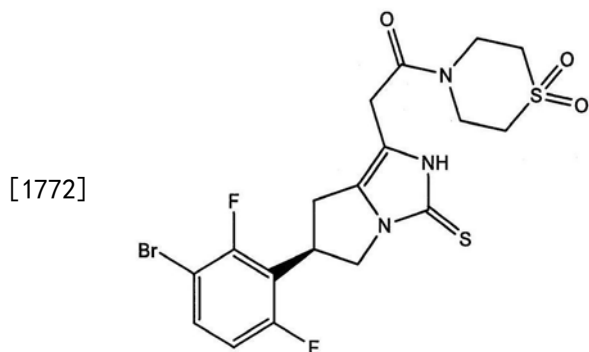


[1768] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为黄褐色固体。

[1769] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.80 (1H, br s), 8.51 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.48 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$), 7.73 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=7.6, 4.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.42 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.29 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.3, 8.4\text{Hz}$), 3.33 (2H, m), 3.13 (1H, br dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.75 (1H, br dd, $J=15.7, 8.4\text{Hz}$)。

[1770] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.9, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.3, 148.8, 148.1, 135.1, 134.7, 132.5, 132.4, 129.3, 123.3, 118.6, 118.5, 118.3, 114, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 39.8, 35.6, 31.4, 29.2。

[1771] 实施例125: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1,1-二氧桥硫代吗啉代)乙-1-酮



[1773] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

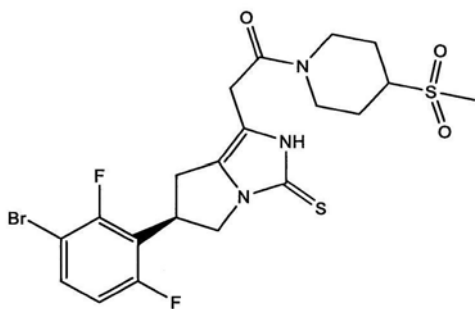
[1774] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.63 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=8.7, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, m),

4.46 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.16 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$) , 3.87 (4H, m) , 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$) , 3.62 (2H, s) , 3.26 (2H, br m) , 3.23 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$) , 3.10 (2H, br t, $J=4.9\text{Hz}$) , 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$) 。

[1775] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.4, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 132.5, 132.4, 129.5, 118.8, 118.7, 118.6, 113.8, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 51.3, 51.1, 48.6, 43.8, 40.3, 35.7, 29.2, 28.7。

[1776] 实施例126: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[1777]



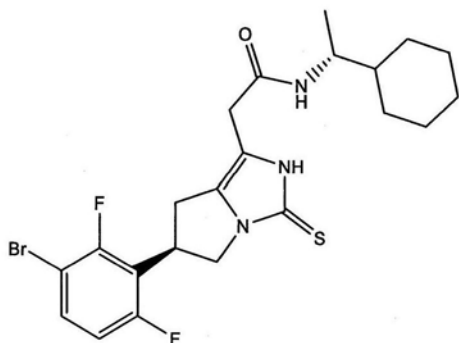
[1778] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1779] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.69 (1H, 2s) , 7.72 (1H, m) , 7.16 (1H, m) , 4.48 (1H, m) , 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$) , 4.01 (1H, br d, $J=13.6\text{Hz}$) , 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$) , 3.54 (2H, m) , 3.36 (1H, m) , 3.21 (1H, m) , 3.07 (1H, m) , 2.94 (3H, s) , 2.82 (1H, m) , 2.61 (1H, m) , 2.04 (2H, br d, $J=12.5\text{Hz}$) , 1.56 (1H, m) , 1.42 (1H, m) 。

[1780] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.5, 166.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 132.5, 132.4, 129.3, 129.2, 118.7, 118.6, 118.5, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 58.4, 58.4, 48.6, 43.9, 37.5, 35.7, 29.2, 29, 29, 24.7, 24.1。

[1781] 实施例127: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-1-环己基乙基)乙酰胺

[1782]



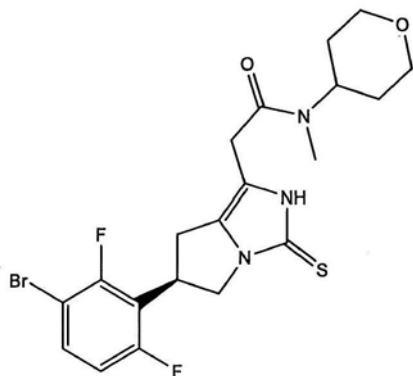
[1783] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[1784] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.76 (1H, s) , 7.73 (2H, m) , 7.16 (1H, m) , 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$) , 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$) , 3.57 (1H, m) , 3.22 (3H, m) , 2.81 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$) , 1.64 (4.7H, m) , 1.23 (1.3H, m) , 1.09 (3H, m) , 0.97 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 0.88 (2H, m) 。

[1785] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.7, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155, 132.5, 132.4, 128.8, 118.8, 118.7, 118.6, 114.6, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.7, 48.5, 42.3, 35.6, 31.6, 29.5, 28.8, 28.5, 26, 25.7, 25.7, 17.5。

[1786] 实施例128: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酰胺

[1787]



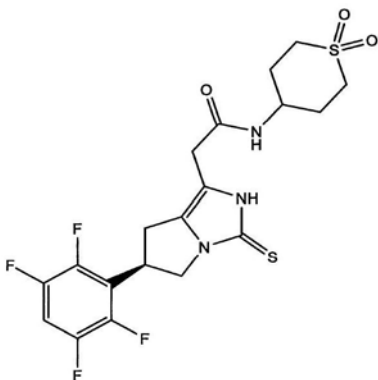
[1788] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为绿色粉末。

[1789] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.69 (1H, br s) , 7.72 (1H, m) , 7.16 (1H, m) , 4.45 (1.6H, m) , 4.15 (1H, m) , 3.88 (2.4H, m) , 3.73 (1H, br dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$) , 3.57, 3.48 (2H, 2m) , 3.40 (1H, m) , 3.34 (1H, m) , 3.21 (1H, m) , 2.84, 2.71 (3H, 2s) , 2.80 (1H, dd, $J=7.4, 15.3\text{Hz}$) , 1.82-1.61 (2H, m) , 1.52 (1H, m) , 1.38 (1H, m) 。

[1790] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 167.6, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 155, 132.4, 132.4, 129.3, 129.2, 118.9, 118.8, 118.7, 114.4, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 66.5, 66.5, 66.2, 49.6, 48.6, 35.7, 30.2, 30.2, 30, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 27。

[1791] 实施例129: (R)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[1792]



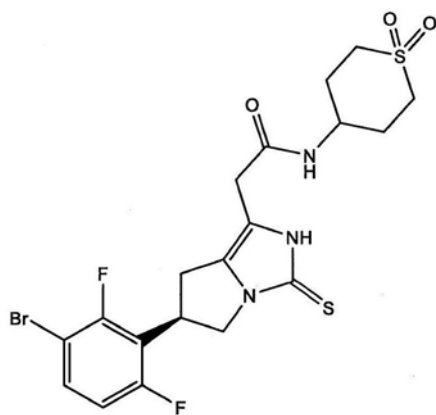
[1793] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1794] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.78 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.93 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.28-3.17 (3H, m), 3.26 (2H, s), 3.08 (2H, m), 2.89 (1H, dd, $J=8.0, 15.8\text{Hz}$), 2.04 (2H, br d, $J=11.3\text{Hz}$), 1.90 (2H, m)。

[1795] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.1, 155.2, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 129, 120.4, 120.3, 120.2, 114.2, 105.9, 105.7, 105.6, 48.4, 48.3, 43.9, 35.7, 31.4, 29.2, 29.1。

[1796] 实施例130: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)乙酰胺

[1797]



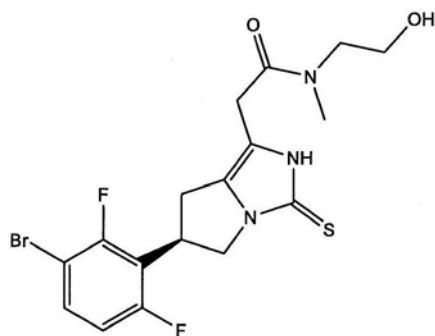
[1798] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1799] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.77 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=8.8, 8.2, 5.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.93 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.22 (3H, m), 3.08 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J=15.7, 8.1\text{Hz}$), 2.04 (2H, m), 1.90 (2H, m)。

[1800] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.1, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 132.5, 132.4, 129.2, 118.8, 118.7, 118.5, 114.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 48.3, 43.9, 35.6, 31.4, 29.3, 29.1。

[1801] 实施例131: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基乙酰胺

[1802]



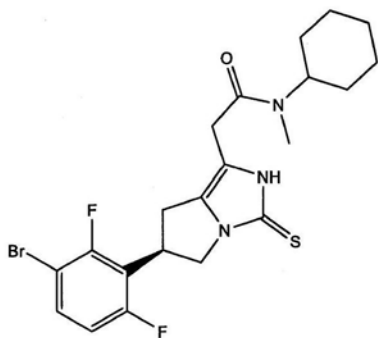
[1803] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰褐色粉末。

[1804] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.69 (1H, 2s), 7.72 (1H, ddd, $J=8.6, 8.1, 5.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.87 (0.6H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.64 (0.4H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.44 (1H, 2quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.54 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.40-3.29 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.02 (1.2H, s), 2.82 (1.8H, s), 2.81 (1H, m)。

[1805] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.2, 167.9, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.5, 132.4, 129.2, 129.1, 118.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.6, 118.5, 114.5, 114.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 58.5, 58.4, 51.6, 50, 48.6, 36.4, 35.6, 33.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29。

[1806] 实施例132: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基-N-甲基乙酰胺

[1807]



[1808] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为褐色粉末。

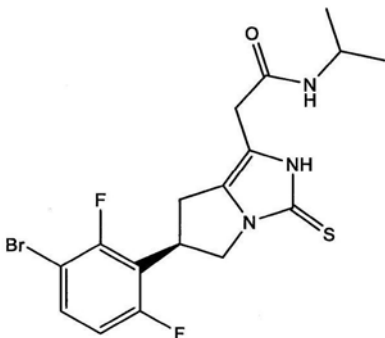
[1809] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.69 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.20 (0.6H, tt, $J=3.8, 11.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 3.72 (1H, br dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$), 3.58 (0.4H, tt, $J=11.6, 3.5\text{Hz}$), 3.51 (0.8H, m), 3.46 (1.2H, m), 3.21 (1H, br dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.80 (1H, m), 2.81, 2.69 (3H, 2s), 1.84-0.97 (10H, m)。

[1810] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.3, 167.3, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 155, 132.4, 132.4, 129.2, 129.1, 118.9, 118.8, 118.8, 114.5, 114.3, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 55.7, 52, 48.6, 35.7, 30.2, 30.2, 30, 29.4,

29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 29.2, 26.9, 25.3, 25.1, 25.1, 25, 24.8。

[1811] 实施例133: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

[1812]



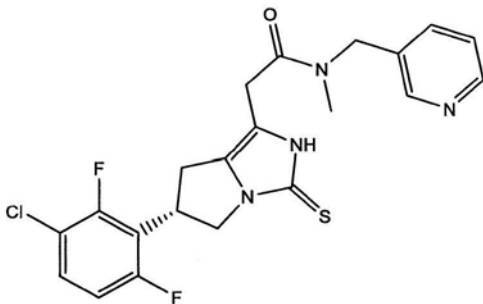
[1813] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1814] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.84 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=5.8, 8.1, 8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.80 (1H, hep, $J=6.7\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J=9.2, 15.8\text{Hz}$), 3.19 (2H, s), 2.83 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 1.04 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

[1815] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155, 132.5, 132.4, 129, 118.8, 118.7, 118.5, 114.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 40.6, 35.6, 31.5, 29.4, 22.3。

[1816] 实施例134: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺

[1817]



[1818] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色固体。

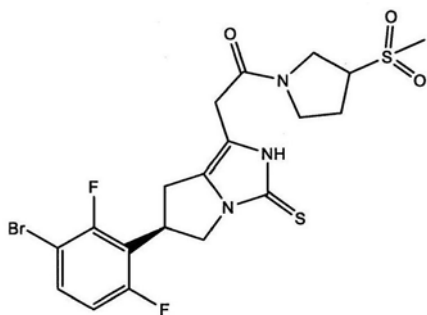
[1819] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.76, 1.75 (1H, 2br s), 8.52 (0.7H, m), 8.49 (0.7H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.44 (0.7H, dd, $J=4.8, 1.7\text{Hz}$), 7.69-7.58 (2H, m), 7.40 (0.3H, dd, $J=7.6, 4.9\text{Hz}$), 7.33 (1H, ddd, $J=0.7, 4.8, 7.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.65 (0.6H, s), 4.53 (1.4H, m), 4.43 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.59 (2H, m), 3.31-3.13 (1H, m), 2.98 (2H, s), 2.79 (1H, s), 2.85-2.73 (1H, m)。

[1820] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.4, 155.2, 149.1, 148.7, 148.5, 148.3, 135.4, 134.7, 133.1, 132.7, 129.7, 129.6, 129.3, 129.3, 123.7, 123.5, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9,

114.1, 114.1, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 50.2, 48.5, 48, 35.6, 35.1, 33.4, 29.6, 29.3, 29.2, 29.1。

[1821] 实施例135: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[1822]



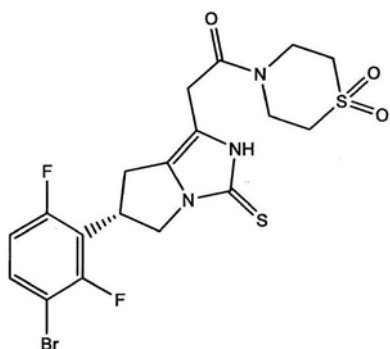
[1823] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

[1824] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, 2quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 4.06 (0.4H, m), 3.95 (0.6H, m), 3.88 (0.4H, m), 3.83 (0.4H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.70-3.61 (1.8H, m), 3.56 (0.6H, m), 3.52-3.46 (1.4H, m), 3.45 (1H, s), 3.39 (0.4H, m), 3.22 (1H, m), 3.06, 3.06, 3.04, 3.04 (3H, 4s), 2.84 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.22 (1H, m)。

[1825] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.4, 166.3, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 155.2, 132.5, 132.4, 129.4, 129.4, 118.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.5, 118.5, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 60.6, 60.6, 58.9, 58.9, 48.6, 45.4, 45.4, 45.3, 45.3, 45.1, 44.9, 35.7, 30.3, 30.2, 30.2, 30.2, 29.3, 25.7, 24.1, 24.1。

[1826] 实施例136: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1,1-二氧桥硫代吗啉代)乙-1-酮

[1827]



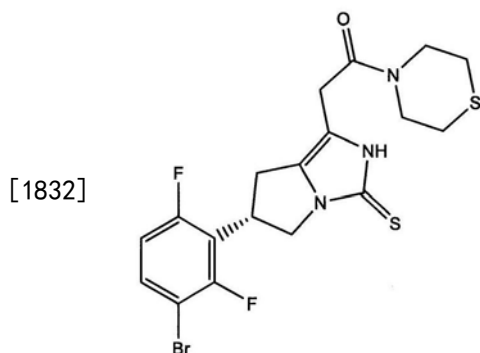
[1828] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1829] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.63 (1H, s), 7.72 (1H, td, $J=8.4, 5.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, m), 4.46 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=9.3, 11.1\text{Hz}$), 3.87 (4H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.5$,

7.8Hz), 3.62 (2H, s), 3.26 (2H, m), 3.23 (1H, dd, $J=9.3, 15.8$ Hz), 3.10 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.1$ Hz)。

[1830] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.4, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 132.5, 132.4, 129.5, 118.7, 113.8, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 51.3, 51.1, 48.6, 43.8, 40.3, 35.7, 29.2, 28.7。

[1831] 实施例137: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-硫代吗啉代乙-1-酮

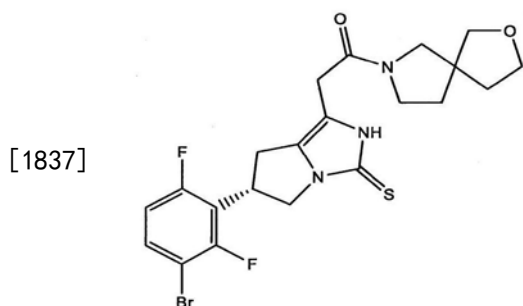


[1833] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[1834] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.69 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=5.8, 8.1, 8.8$ Hz), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.6$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J=11.2, 9.3$ Hz), 3.73 (1H, dd, $J=8.0, 11.6$ Hz), 3.71 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J=15.8, 9.3$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J=15.9, 8.0$ Hz), 2.61 (2H, m), 2.55-2.50 (2H, m)。

[1835] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 132.5, 132.4, 129.3, 118.9, 118.7, 118.6, 114.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 48.1, 44, 35.7, 29.3, 29.1, 26.9, 26.4。

[1836] 实施例138: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬-7-基)乙-1-酮



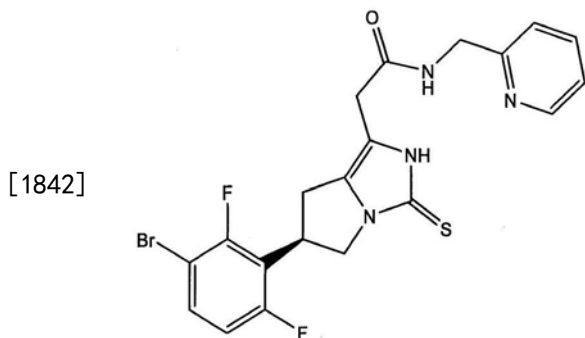
[1838] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为白色固体。

[1839] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.6$ Hz), 4.15 (1H, dd, $J=11.3, 9.4$ Hz), 3.81-3.69 (3H, m), 3.59-3.47 (3H, m), 3.44-3.40

(3H,m), 3.36 (1H,m), 3.30-3.18 (2H,m), 2.82 (1H,m), 1.96-1.73 (4H,m)。

[1840] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.4, 166.4, 160.8, 159.2, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 132.4, 132.4, 129.3, 118.9, 118.8, 118.7, 114, 114, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 75.2, 75.2, 75.1, 66.9, 66.9, 55, 54.2, 49.6, 48.6, 47.8, 45.6, 45, 35.8, 35.8, 35.8, 35.6, 34.7, 33.2, 30.3, 30.3, 30, 30, 29.3。

[1841] 实施例139: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺

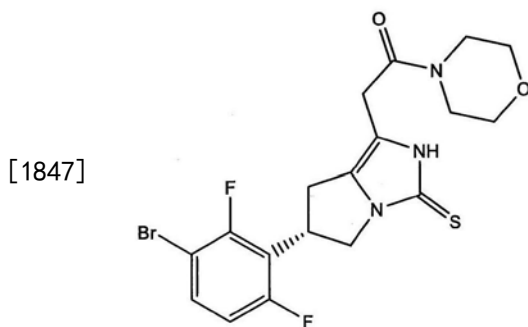


[1843] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[1844] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.84 (1H,s), 8.58 (1H,t, $J=5.9\text{Hz}$), 8.50 (1H,m), 7.73 (2H,m), 7.30 (1H,d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.23 (1H,dd, $J=6.9, 5.0\text{Hz}$), 7.17 (1H,m), 4.43 (1H,quin, $J=m$), 4.36 (2H,m), 4.14 (1H,dd, $J=9.6, 11.3\text{Hz}$), 3.73 (1H,dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.36 (2H,m), 3.17 (1H,dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.78 (1H,dd, $J=15.7, 8.4\text{Hz}$)。

[1845] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.9, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 158.2, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.3, 148.8, 136.7, 132.5, 132.4, 129.2, 122.1, 121.2, 118.6, 118.5, 118.4, 114.1, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 44.3, 35.6, 31.5, 29.2。

[1846] 实施例140: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮



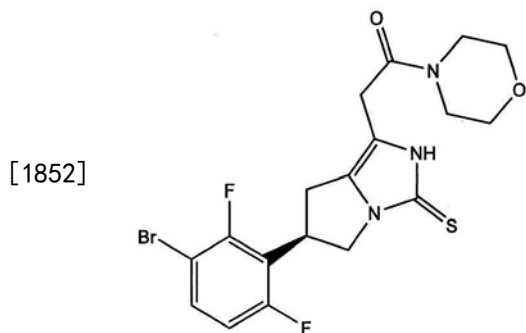
[1848] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

[1849] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (1H,s), 7.72 (1H,ddd, $J=5.8, 8.1, 8.7\text{Hz}$), 7.17 (1H,m), 4.45 (1H,quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.15 (1H,dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.73 (1H,dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$),

3.60-3.52 (4H,m), 3.51 (2H,s), 3.48-3.40 (4H,m), 3.21 (1H,dd, J=15.8, 9.3Hz), 2.82 (1H, dd, J=15.8, 8.1Hz)。

[1850] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 166.8, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.2, 132.5, 132.4, 129.3, 118.9, 118.7, 118.6, 114, 113.8, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 66, 66, 48.6, 45.7, 41.7, 35.7, 29.3, 28.9。

[1851] 实施例141: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

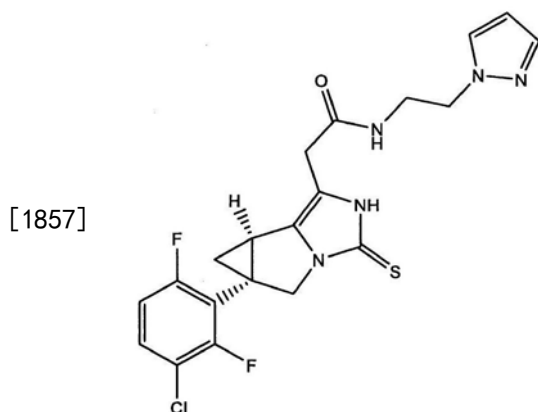


[1853] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅褐色粉末。

[1854] ^1H NMR (DMSO_{d6}): 11.70 (1H,s), 7.72 (1H,ddd, J=5.8, 8.1, 8.7Hz), 7.17 (1H,m), 4.45 (1H,quin, J=8.5Hz), 4.15 (1H,dd, J=11.5, 9.2Hz), 3.73 (1H,dd, J=11.7, 7.8Hz), 3.60-3.52 (4H,m), 3.51 (2H,s), 3.48-3.40 (4H,m), 3.21 (1H,dd, J=15.8, 9.3Hz), 2.82 (1H, dd, J=15.8, 8.1Hz)。

[1855] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 166.8, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.2, 132.5, 132.4, 129.3, 118.9, 118.7, 118.6, 114, 113.8, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 66, 66, 48.6, 45.7, 41.7, 35.7, 29.3, 28.9。

[1856] 实施例142: N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

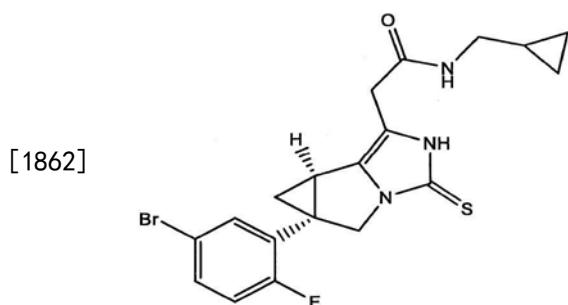


[1858] 化合物以类似于实施例25的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮(类似于实施例23的步骤1制备)制备且分离为浅黄色固体。

[1859] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.68 (1H, s) , 8.09 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$) , 7.68 (1H, dd, $J=2.2$, 0.6Hz) , 7.63 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$) , 7.43 (1H, dd, $J=0.6, 1.8\text{Hz}$) , 7.21 (1H, dt, $J=1.4$, 9.2Hz) , 6.20 (1H, m) , 4.17 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$) , 4.02 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.74 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.44 (2H, m) , 3.31 (2H, m) , 2.70 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$) , 1.65 (1H, dd, $J=8.2$, 5.4Hz) , 1.26 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$) 。

[1860] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.1, 161.2, 161.2, 159.6, 159.5, 157.8, 157.8, 156.1, 156.1, 155.9, 138.8, 131.5, 130.3, 130.2, 130.1, 117.2, 117.1, 116.9, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 114, 112.9, 112.9, 112.8, 112.7, 105, 51.4, 50.2, 39.4, 31.3, 26.3, 21.6, 21.2。

[1861] 实施例143: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(环丙基甲基)乙酰胺

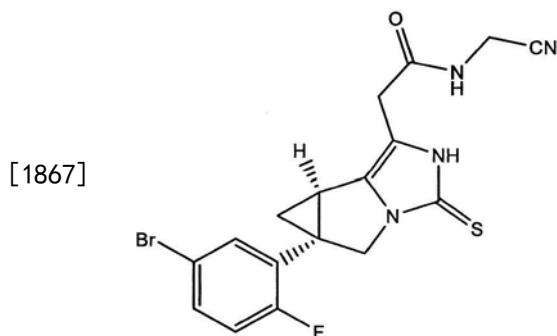


[1863] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为黄色固体。

[1864] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.65 (1H, s) , 8.03 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.58-7.53 (2H, m) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$) , 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.30 (2H, m) , 2.96 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$) , 2.82 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$) , 1.66 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$) , 1.15 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) , 0.90 (1H, m) , 0.40 (2H, m) , 0.16 (2H, m) 。

[1865] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 161.7, 160.1, 155.9, 133, 132.9, 132.3, 132.2, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 114, 51.6, 43.2, 31.4, 22, 20.7, 10.7, 3.3, 3.2

[1866] 实施例144: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺



[1868] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为白色固体。

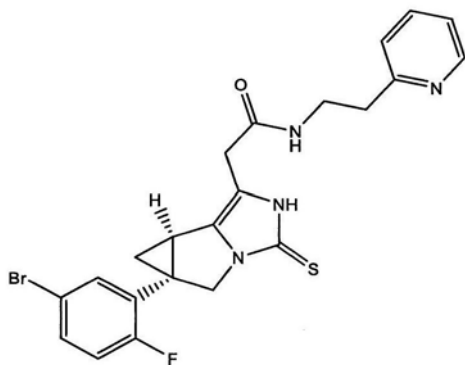
[1869] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.72 (1H, s) , 8.66 (1H, br t, $J=5.4\text{Hz}$) , 7.62-7.51 (2H, m) , 7.24

(1H, dd, J=10.0, 8.8Hz), 4.16 (2H, m), 4.09 (1H, dd, J=11.8Hz), 3.80 (1H, d, J=12.0Hz), 3.39 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=8.3, 4.2Hz), 1.64 (1H, dd, J=8.4, 5.3Hz), 1.18 (1H, t, J=4.8Hz)。

[1870] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 161.7, 160.1, 156.2, 132.9, 132.9, 132.3, 132.3, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 117.6, 116.2, 112.9, 51.6, 32.3, 30.9, 27.3, 22.1, 20.6。

[1871] 实施例145: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)乙酰胺

[1872]



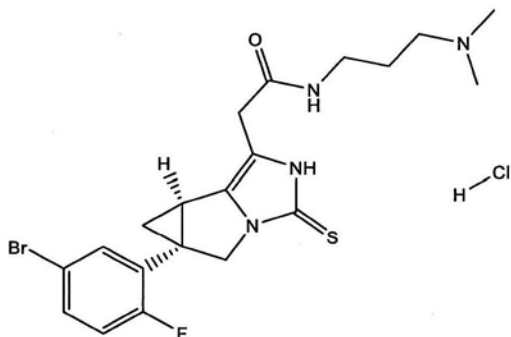
[1873] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为黄色固体。

[1874] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.66 (1H, br s), 8.48 (1H, ddd, J=0.8, 1.8, 4.8Hz), 8.03 (1H, t, J=5.6Hz), 7.68 (1H, td, J=7.6, 1.9Hz), 7.56 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.19 (1H, ddd, J=7.5, 4.9, 1.1Hz), 4.07 (1H, d, J=12.2Hz), 3.79 (1H, d, J=12.0Hz), 3.43 (2H, m), 3.28 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=7.3Hz), 2.79 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz), 1.64 (1H, dd, J=8.4, 5.3Hz), 1.14 (1H, t, J=4.8Hz)。

[1875] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 161.8, 160.1, 159, 156, 149, 136.5, 133, 133, 132.3, 132.3, 131.8, 129.3, 129.2, 123.2, 121.5, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.8, 51.6, 38.8, 37.2, 32.2, 31.5, 22, 20.7。

[1876] 实施例146: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)乙酰胺盐酸盐

[1877]



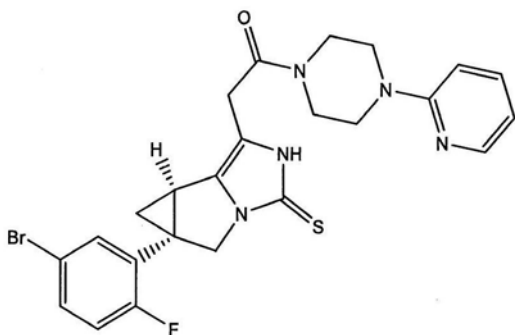
[1878] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为深黄色固体。

[1879] ^1H NMR (D_2O) : 7.52 (1H, dd, $J=6.6, 2.3\text{Hz}$) , 7.43 (1H, m) , 7.03 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$) , 4.20 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.92 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.58 (2H, s) , 3.30 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$) , 3.14 (2H, m) , 2.87 (6H, s) , 2.73 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$) , 1.95 (2H, m) , 1.66 (1H, dd, $J=8.1, 5.8\text{Hz}$) , 1.19 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[1880] ^{13}C NMR (D_2O) : 171.6, 162, 160.3, 151.4, 134.7, 133.1, 132.5, 132.4, 128.3, 128.2, 117.6, 117.4, 116.1, 114.3, 55.3, 52.2, 42.7, 36.3, 32.4, 31.3, 24.1, 21.5, 20.5。

[1881] 实施例147: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1882]



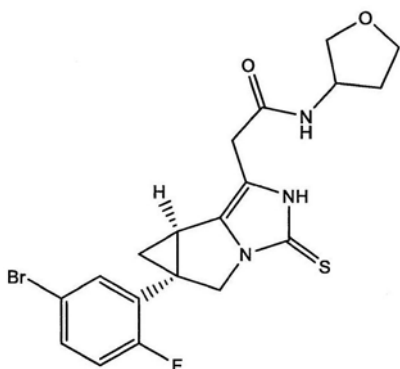
[1883] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为黄色固体。

[1884] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.63 (1H, s) , 8.11 (1H, dd, $J=5.1, 1.2\text{Hz}$) , 7.68 (1H, br d, $J=18.6\text{Hz}$) , 7.56 (2H, m) , 7.23 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$) , 6.99 (1H, br s) , 6.75 (1H, br s) , 4.08 (1H, br d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.79 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.69-3.51 (10H, m) , 2.80 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$) , 1.68 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$) , 1.11 (1H, br t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[1885] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167, 161.8, 160.1, 156, 133, 133, 132.3, 132.3, 131.8, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.7, 113.2, 51.6, 44.9, 44.6, 44.4, 40.8, 32.3, 29.2, 22.1, 20.7。

[1886] 实施例148: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[1887]

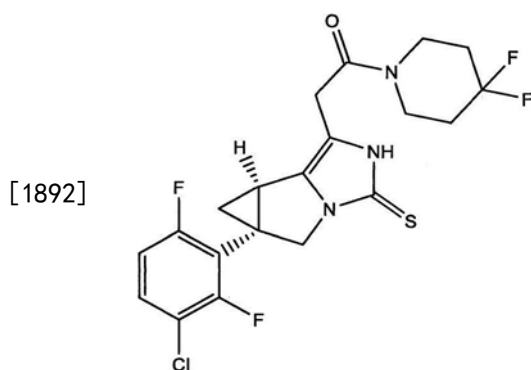


[1888] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色泡沫。

[1889] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.66 (1H, s) , 8.23 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 7.56 (2H, m) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.6\text{Hz}$) , 4.24 (1H, tt, $J=10.2, 3.8\text{Hz}$) , 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.78 (2H, m) , 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$) , 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.49 (1H, dd, $J=8.8, 3.7\text{Hz}$) , 3.30 (2H, m) , 2.81 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{Hz}$) , 2.08 (1H, dq, $J=12.6, 7.6\text{Hz}$) , 1.75 (1H, m) , 1.66 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$) , 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[1890] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 161.8, 160.1, 155.9, 133, 133, 132.3, 132.2, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.9, 72.4, 66.3, 51.6, 49.8, 32.2, 32, 31.2, 22.1, 20.7。

[1891] 实施例149: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙-1-酮



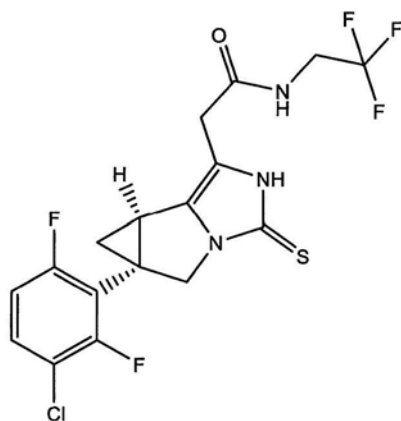
[1893] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为褐色固体。

[1894] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.63 (1H, br s) , 7.63 (1H, td, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$) , 7.20 (1H, dt, $J=9.3\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$) , 4.04 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.74 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.66 (2H, m) , 3.59 (4H, m) , 2.69 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$) , 2.04 (2H, m) , 1.93 (2H, m) , 1.68 (1H, dd, $J=8.2, 5.4\text{Hz}$) , 1.24 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$) 。

[1895] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 161.2, 161.2, 159.6, 159.5, 157.8, 157.7, 156.1, 156.1, 156, 131.5, 130.3, 130.2, 124.3, 122.7, 121.1, 117.1, 117, 116.9, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 114, 112.9, 112.9, 112.8, 112.7, 51.4, 42.2, 42.1, 42.1, 38.5, 38.5, 38.4, 33.9, 33.8, 33.6, 33.3, 33.2, 33, 29.1, 26.4, 21.7, 21.2。

[1896] 实施例150: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[1897]



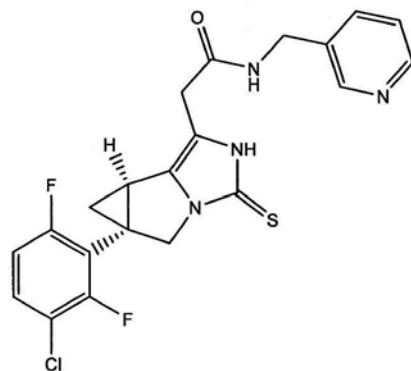
[1898] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅褐色固体。

[1899] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 8.67 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.63 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, dt, $J=1.4, 9.2\text{Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.93 (2H, qd, $J=9.8, 6.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.43 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.65 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.26 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[1900] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.2, 161.7, 161.6, 160, 160, 158.3, 158.2, 156.6, 156.6, 156.5, 132.2, 130.8, 130.7, 127.9, 126.1, 124.2, 122.4, 117.6, 117.5, 117.4, 116.2, 116.2, 116.1, 116.1, 114, 113.4, 113.4, 113.2, 113.2, 51.9, 40.1, 31.5, 26.8, 22.1, 21.7。

[1901] 实施例151: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺

[1902]



[1903] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为白色固体。

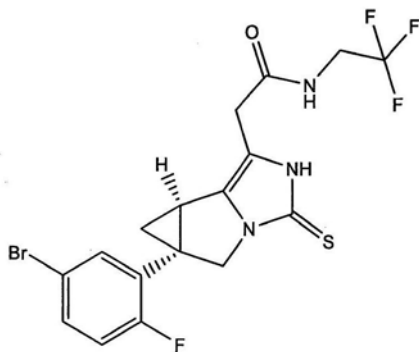
[1904] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 8.55-8.48 (2H, m), 8.43 (1H, dd, $J=4.7, 1.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, ddd, $J=0.7, 4.8, 7.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, dt, $J=1.0, 9.1\text{Hz}$), 4.32 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.40 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.62 (1H, dd, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$), 1.27 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[1905] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168, 161.2, 161.2, 159.6, 159.5, 157.8, 157.7, 156.1, 156, 148.8, 148.1, 135.1, 134.7, 131.6, 130.3, 130.2, 123.4, 117.2, 117, 116.9, 115.7, 115.6,

114, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 51.4, 39.8, 31.3, 26.3, 21.5, 21.2。

[1906] 实施例152: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[1907]



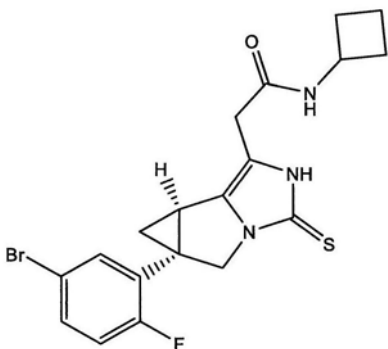
[1908] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

[1909] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 8.55–8.48 (2H, m), 8.43 (1H, dd, $J=4.7, 1.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, ddd, $J=0.7, 4.8, 7.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, dt, $J=1.0, 9.1\text{Hz}$), 4.32 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.40 (2H, m), 2.68 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.62 (1H, dd, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$), 1.27 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[1910] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168, 161.2, 161.2, 159.6, 159.5, 157.8, 157.7, 156.1, 156, 148.8, 148.1, 135.1, 134.7, 131.6, 130.3, 130.2, 123.4, 117.2, 117, 116.9, 115.7, 115.6, 114, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 51.4, 39.8, 31.3, 26.3, 21.5, 21.2。

[1911] 实施例153: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丁基乙酰胺

[1912]

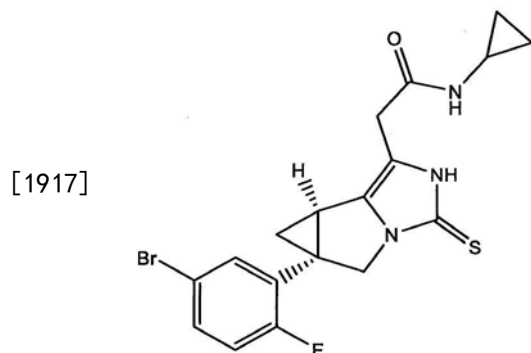


[1913] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为黄色固体。

[1914] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.63 (1H, s), 8.20 (1H, br d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=9.9, 8.7\text{Hz}$), 4.20 (1H, sxt, $J=8.1\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.25 (2H, m), 2.80 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 2.14 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.63 (3H, m), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1915] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 161.7, 160.1, 155.9, 133, 132.9, 132.3, 132.2, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 113.9, 51.5, 44.1, 32.2, 31.3, 30.2, 30.2, 22, 20.7, 14.6。

[1916] 实施例154: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺

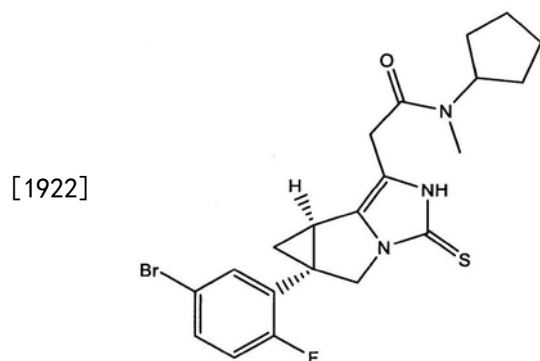


[1918] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为黄色固体。

[1919] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.63 (1H, s), 8.04 (1H, br d, $J=3.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.25 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.62 (1H, m), 1.65 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 0.62 (2H, m), 0.42 (2H, m)。

[1920] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.8, 161.7, 160.1, 155.9, 133, 132.9, 132.3, 132.2, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.8, 51.6, 32.2, 31.2, 22.5, 22, 20.7, 5.6, 5.6。

[1921] 实施例155: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基-N-甲基乙酰胺



[1923] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为褐色固体。

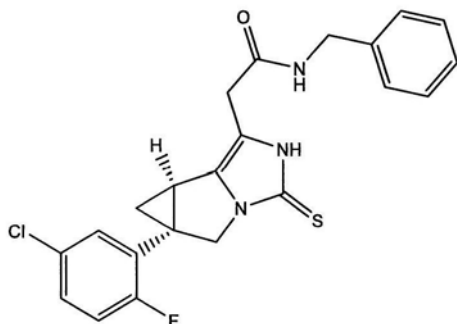
[1924] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.59 (1H, br s), 7.55 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.82, 4.28 (1H, 2m), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.61, 3.52 (2H, 2m), 2.85, 2.70 (3H, 2s), 2.77 (1H, m), 1.85-1.40 (9H, m), 1.10 (1H, m)。

[1925] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.9, 167.7, 161.7, 160.1, 155.9, 155.9, 133, 132.9, 132.3, 132.2, 131.6, 131.6, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.1, 114.1, 114, 57.6, 53.7, 51.5,

32.3, 32.2, 30.1, 29.5, 29.4, 28.5, 27.8, 27.7, 27.1, 23.9, 23.8, 22.1, 20.7, 20.6。

[1926] 实施例156: N-苄基-2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[1927]



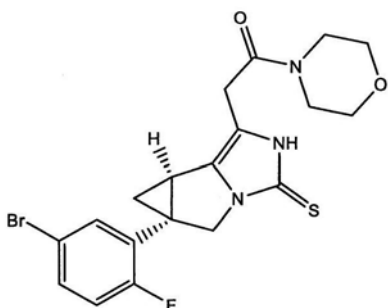
[1928] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为褐色固体。

[1929] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 8.45 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.47-7.40 (2H, m), 7.35-7.25 (5H, m), 7.22 (1H, m), 4.29 (2H, m), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.38 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.62 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.16 (1H, m)。

[1930] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.8, 161.2, 159.6, 156, 139.3, 131.8, 130.1, 130, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.2, 128.2, 128.2, 127.3, 126.8, 117.6, 117.4, 113.7, 51.5, 42.3, 32.3, 31.4, 22, 20.7。

[1931] 实施例157: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[1932]



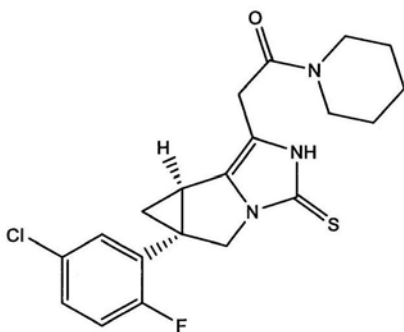
[1933] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为绿色固体。

[1934] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.61 (1H, s), 7.65-7.46 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.0, 8.7\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.63-3.52 (6H, m), 3.49 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.11 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1935] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 161.8, 160.1, 156, 133, 133, 132.3, 132.3, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.7, 66, 51.6, 51.6, 45.7, 41.7, 32.3, 29, 22.1, 20.7。

[1936] 实施例158: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮

[1937]



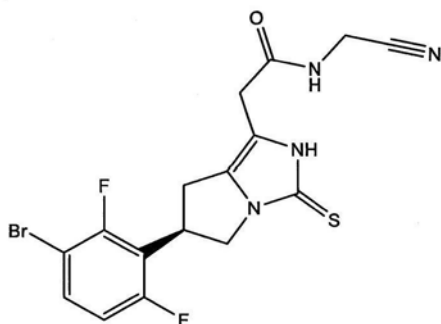
[1938] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为深黄色固体。

[1939] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.60 (1H, s), 7.47–7.40 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=9.9, 8.7\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.54 (2H, m), 3.44 (4H, m), 2.78 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.58 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.10 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[1940] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.2, 161.2, 159.6, 155.9, 131.6, 130.1, 130.1, 129.3, 129.3, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 117.6, 117.4, 114, 51.5, 51.5, 46.2, 42.2, 32.3, 29.3, 25.9, 25.2, 23.9, 22.1, 20.7。

[1941] 实施例159: (R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺

[1942]



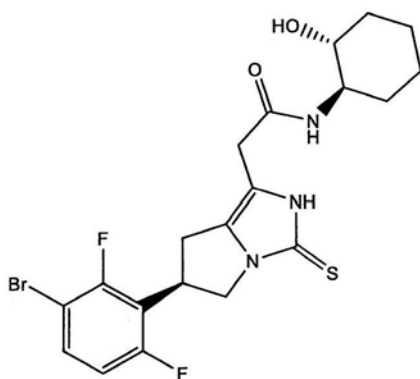
[1943] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例13)制备且分离为灰色粉末。

[1944] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.80 (1H, s), 8.65 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=9.4, 11.5\text{Hz}$), 4.14 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.34 (2H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1945] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.4, 132.5, 132.4, 129.7, 118.6, 118.5, 118.3, 117.5, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 113.3, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 35.7, 31, 29.2, 27.2。

[1946] 实施例160: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1R,2R)-2-羟基环己基)乙酰胺

[1947]



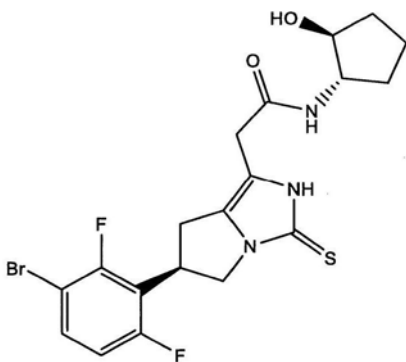
[1948] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例13)制备且分离为米色粉末。

[1949] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, 2s), 7.80 (1H, 2d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.52 (1H, 2dd, $J=4.8\text{Hz}$), 4.43 (1H, 2quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.5\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.37 (1H, m), 3.29-3.18 (4H, m), 2.86 (0.5H, dd, $J=8.2, 16.2\text{Hz}$), 2.82 (0.5H, dd, $J=8.3, 16.0\text{Hz}$), 1.83 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.64-1.50 (2H, 2m), 1.22-1.01 (4H, m)。

[1950] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.2, 167.2, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155, 155, 132.5, 132.4, 129, 129, 118.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.6, 118.5, 114.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 71.1, 54.5, 48.5, 35.6, 33.9, 31.8, 31.7, 30.9, 29.4, 29.4, 24.1, 23.7。

[1951] 实施例161: 2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)乙酰胺

[1952]



[1953] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例13)制备且分离为浅褐色粉末。

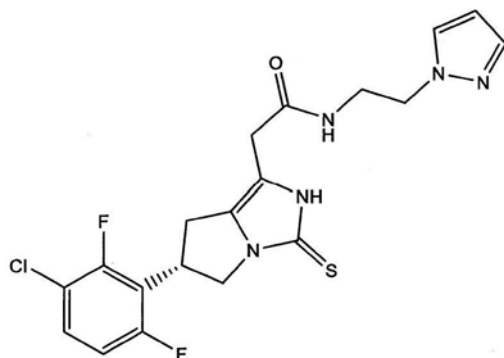
[1954] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.79 (1H, m), 3.73 (2H, m), 3.22 (2H, s), 3.22 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$), 1.90 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.41 (1H, m), 1.30 (1H, m)。

[1955] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.3, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 128.9, 118.8, 118.7, 118.5, 114.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 76, 57.7, 48.5, 35.6, 32.1, 31.5, 29.4, 29.3, 20.4。

[1956] 实施例162: (S)-N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫

酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[1957]



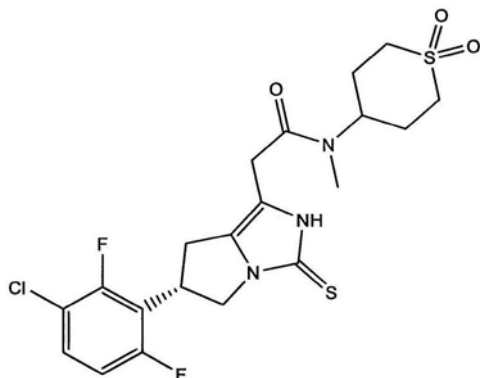
[1958] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸制备且分离为米色固体。

[1959] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.74 (1H, s), 8.06 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.23 (1H, m), 6.17 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 4.42 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (3H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 8.2\text{Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 3.22 (2H, m), 3.13 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.79 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[1960] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.2, 155, 154.9, 138.7, 130.1, 129.7, 129.6, 129.2, 118.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 104.9, 50.2, 48.4, 39.8, 35.6, 31.4, 29.1。

[1961] 实施例163: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-N-甲基乙酰胺

[1962]



[1963] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸制备且分离为橙色固体。

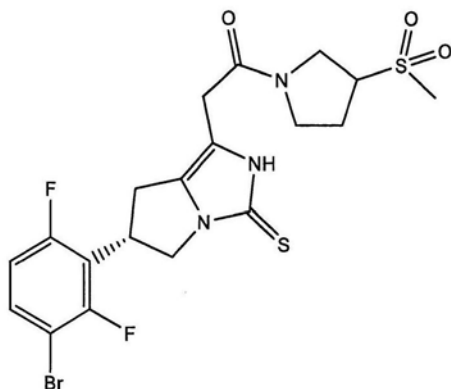
[1964] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.70 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.58 (0.65H, tt, $J=12.3, 3.4\text{Hz}$), 4.45 (1H, m), 4.16 (1.35H, m), 3.74 (1H, m), 3.58 (0.7H, m), 3.49 (1.3H, m), 3.43-3.35 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.12 (0.7H, m), 3.04 (1.3H, m), 2.85 (1.95H, s), 2.83 (1H, m), 2.70 (1.05H, s), 2.24-2.07 (2H, m), 1.93 (0.7H, m), 1.79 (1.3H, m)。

[1965] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.8, 167.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 155.1, 155.1, 154.9, 154.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 118.9, 118.8, 118.7, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.2, 114.1, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 49.4, 49.3, 49.2, 48.6, 35.7, 35.6, 29.9, 29.4, 29.2, 29.1, 27.7, 27.7, 26.9, 26.6。

[1966] 实施例164: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯

并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-(甲基磺酰基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[1967]



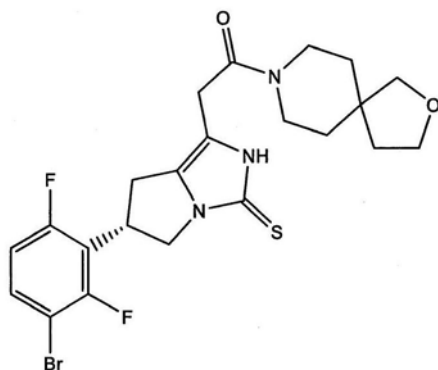
[1968] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例12)制备且分离为米色固体。

[1969] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, 2s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.06, 3.94 (1H, 2m), 3.88, 3.83, 3.70-3.61, 3.56, 3.50, 3.38 (4H, several mult.), 3.72 (1H, dd, $J=11.4, 8.0\text{Hz}$), 3.48, 3.45 (2H, 2m), 3.22 (1H, dd, $J=15.6, 9.4\text{Hz}$), 3.07, 3.05 (3H, 2s), 2.84 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.22 (1H, m)。

[1970] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.4, 166.3, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 155.2, 132.5, 132.4, 129.4, 129.4, 118.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.5, 118.5, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 60.6, 60.6, 58.9, 58.9, 48.6, 45.4, 45.4, 45.3, 45.3, 45.1, 44.9, 35.7, 30.3, 30.2, 30.2, 30.2, 29.3, 25.7, 24.1, 24.1。

[1971] 实施例165: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)乙-1-酮

[1972]



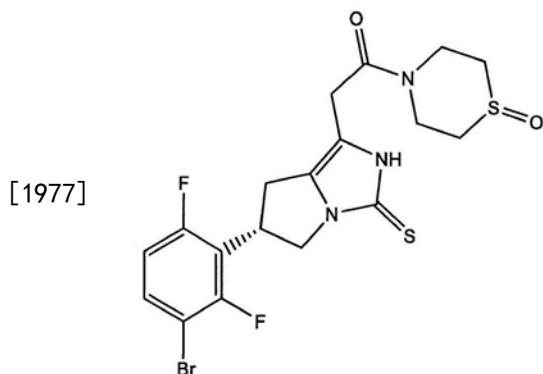
[1973] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例12)制备且分离为米色固体。

[1974] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.70 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.3\text{Hz}$), 4.15 (1H, br t, $J=10\text{Hz}$), 3.73 (3H, m), 3.60-3.27 (8H, m), 3.21 (1H, br dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.80 (1H, br dd, $J=15.8, 7.6\text{Hz}$), 1.72 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.42 (2H, m)。

[1975] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.4, 166.4, 160.8, 159.2, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 132.4, 132.4, 129.1, 118.9, 118.8, 118.7, 114, 114, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 76.9, 76.7, 66.4, 66.4, 48.6, 43.4, 41.6, 36.5, 36.3, 35.6, 34.7, 34, 29.3,

29.2。

[1976] 实施例166: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1-氧桥硫代吗啉代)乙-1-酮

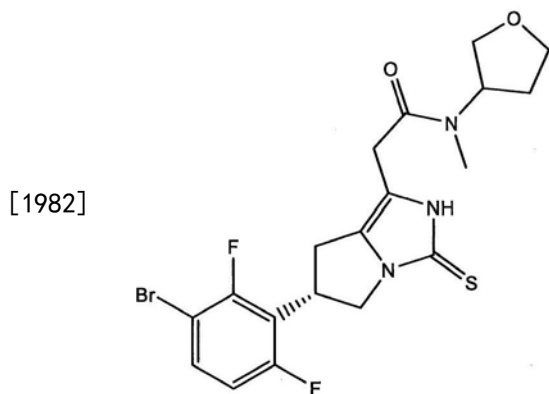


[1978] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例12)制备且分离为米色固体。

[1979] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.46 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.16 (2H, m), 3.88 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.3, 8.1\text{Hz}$), 3.57 (3H, m), 3.23 (1H, dd, $J=15.7, 9.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$), 2.76 (3H, m)。

[1980] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 132.5, 132.4, 129.4, 118.9, 118.7, 118.6, 113.9, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.6, 45.1, 45, 44.7, 44.6, 37, 37, 37, 35.7, 33.1, 33.1, 29.3, 29.3, 29.2, 28.8, 28.8。

[1981] 实施例167: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺



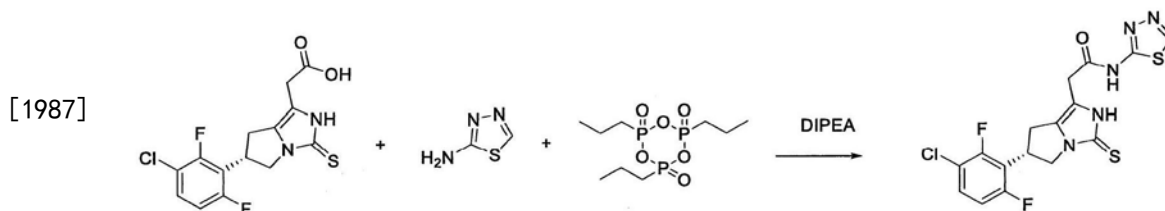
[1983] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例12)制备且分离为褐色粉末。

[1984] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, 2s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 5.08 (0.6H, m), 4.61 (0.4H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=9.6, 11.5\text{Hz}$), 3.91 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.66 (0.8H, m), 3.63-3.52 (3H, m), 3.48 (1.2H, m), 3.20 (1H, m), 2.88 (1.8H, m), 2.81 (1H, m), 2.72 (1.2H, s), 2.21-2.02 (1H, m), 1.88-1.69 (1H, m)。

[1985] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 168.2, 167.7, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.1, 155.1, 132.4, 132.4, 129.3, 129.2, 118.8, 118.7, 118.6, 114.2,

114.2, 114.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 69.3, 69.3, 69.2, 67.1, 67, 56.5, 56.5, 52.9, 48.6, 35.7, 30, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 27.6。

[1986] **实施例168:** (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺

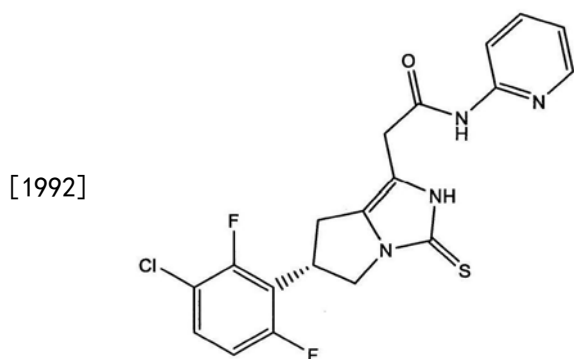


[1988] 向1,3,4-噻二唑-2-胺(35.2mg, 0.348mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(DIPEA)(0.06ml, 0.348mmol)于二氯甲烷(2mL)中的搅拌混合物中添加(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(100mg, 0.290mmol), 之后添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷烷2,4,6-三氧化物(0.180ml, 0.290mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。随即,在真空下除去有机物且通过在二氯甲烷-甲醇的混合物中管柱色谱纯化残余物。自异丙醇重结晶得到灰白色固体状标题产物。产率: 76mg, 61%。

[1989] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.72 (1H, s), 11.81 (1H, s), 9.17 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.47 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=9.5, 11.2\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.7, 8.1\text{Hz}$), 3.71 (2H, m), 3.26 (1H, dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$)。

[1990] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.6, 154.9, 154.9, 148.8, 130.2, 129.7, 129.6, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 112.5, 48.6, 35.6, 31.1, 29.2。

[1991] **实施例169:** (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)乙酰胺



[1993] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色粉末。

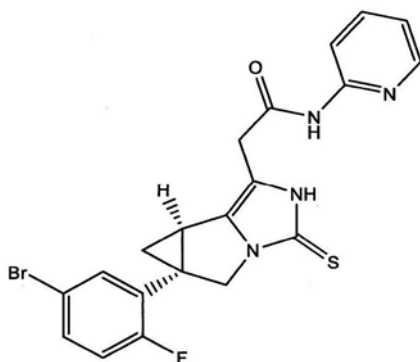
[1994] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.81 (1H, s), 10.61 (1H, s), 8.31 (1H, ddd, $J=0.8, 1.8, 4.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, br d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.77 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.10 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 0.9\text{Hz}$), 4.46 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=$

11.6, 7.9Hz), 3.58 (2H, m), 3.26 (1H, dd, J=15.8, 9.3Hz), 2.88 (1H, dd, J=8.3, 15.8Hz)。

[1995] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.4, 154.9, 154.9, 151.9, 148, 138.2, 129.7, 129.6, 119.5, 118.8, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.6, 113.4, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 48.6, 35.6, 32.2, 29.2。

[1996] 实施例170: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)乙酰胺

[1997]



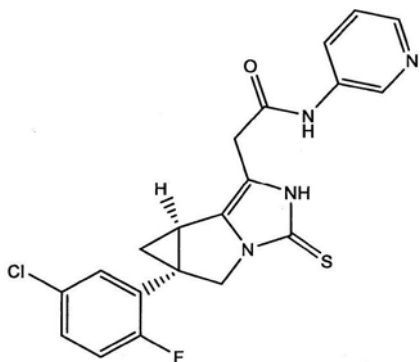
[1998] 化合物以类似于实施例168的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为褐色固体。

[1999] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, s), 10.62 (1H, s), 8.33 (1H, dd, J=4.7, 1.0Hz), 8.06 (1H, br d, J=8.1Hz), 7.79 (1H, m), 7.56 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=10.0, 8.8Hz), 7.11 (1H, ddd, J=6.7, 5.6, 0.7Hz), 4.09 (1H, d, J=12.0Hz), 3.81 (1H, d, J=12.2Hz), 3.65 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz), 1.66 (1H, dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.14 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2000] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 161.7, 160.1, 156.1, 151.9, 148, 138.2, 132.9, 132.9, 132.3, 132.3, 129.3, 129.2, 119.5, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.4, 113.2, 51.6, 32.3, 32.2, 22.2, 20.6。

[2001] 实施例171: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺

[2002]



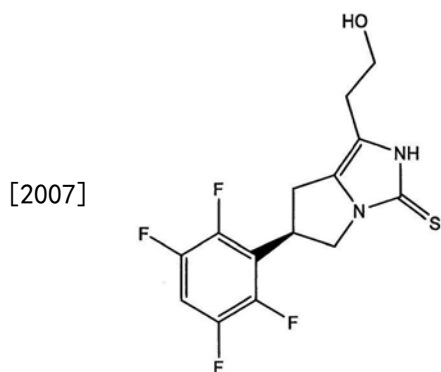
[2003] 化合物以类似于实施例168的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色固体。

[2004] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, br s), 10.33 (1H, br s), 8.75 (1H, br s), 8.27 (1H, d, J=4.1Hz), 8.04 (1H, d, J=7.9Hz), 7.46 (1H, dd, J=6.5, 2.6Hz), 7.43 (1H, ddd, J=8.7, 4.3,

2.6Hz), 7.37 (1H, dd, $J=8.2, 4.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.0, 10.0\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.82 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.61 (2H, br s), 2.88 (1H, dd, $J=8.2, 4.1\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2005] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.4, 161.3, 159.6, 156.2, 144.3, 140.8, 135.7, 132.3, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.3, 126.3, 123.7, 117.6, 117.4, 113.2, 51.6, 32.4, 32.1, 22.1, 20.7。

[2006] 实施例172: (R)-1-(2-羟基乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

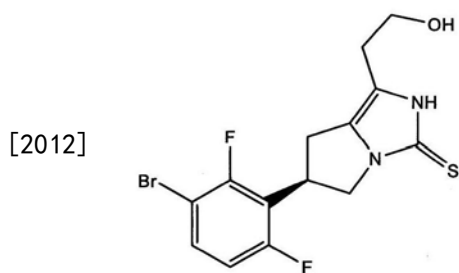


[2008] 化合物以类似于实施例8的方式从(R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯制备且分离为奶油色粉末。

[2009] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 7.85 (1H, m), 4.69 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.48 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.55 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=15.6, 9.2\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.6, 8.2\text{Hz}$), 2.49 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)。

[2010] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 155, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.4, 120.3, 120.2, 117.6, 105.9, 105.7, 105.5, 59.2, 48.3, 35.8, 29, 28。

[2011] 实施例173: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



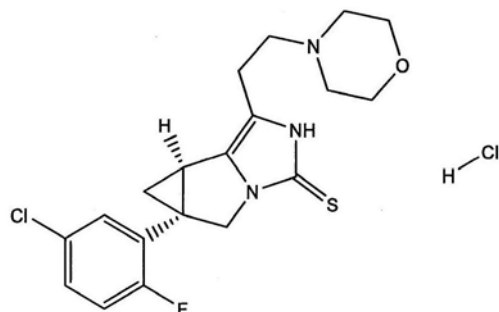
[2013] 化合物以类似于实施例8的方式从(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯制备且分离为浅奶油色粉末。

[2014] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=9.0, 8.0, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.69 (1H, br t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.6, 9.1\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.54 (2H, m), 3.25 (1H, dd, $J=15.6, 9.2\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.6, 8.4\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$)。

[2015] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 154.9, 132.5, 132.4, 128.3, 118.7, 118.6, 118.4, 117.5, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 59.2, 48.4, 35.7, 29.1, 28。

[2016] 实施例174: (5aS, 6aR) -5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-5, 5a, 6, 6a-四氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[2017]



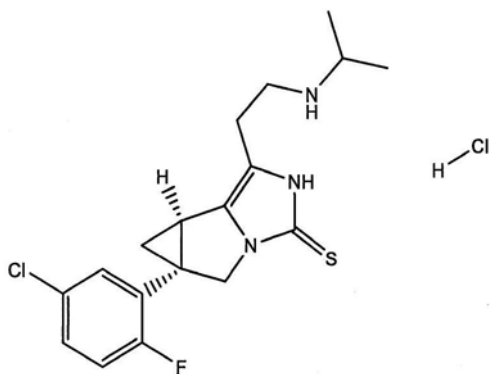
[2018] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR) -5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(实施例66)制备且分离为米色固体。

[2019] ^1H NMR (CD_3OD) : 7.44 (1H, dd, $J=6.4, 2.7\text{Hz}$) , 7.36 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.6\text{Hz}$) , 7.17 (1H, dd, $J=9.8, 8.8\text{Hz}$) , 4.20 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$) , 3.93 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.86 (4H, br) , 3.28-3.0 (6H, m) , 2.94 (2H, m) , 2.85 (1H, dd, $J=8.3, 4.0\text{Hz}$) , 1.71 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 1.18 (1H, dd, $J=5.5, 4.2\text{Hz}$) 。

[2020] ^{13}C NMR (CD_3OD) : 163.3, 161.6, 157.1, 134.2, 131.5, 131.4, 131, 130.9, 130.7, 130.7, 130, 129.9, 118.6, 118.4, 66.2, 57.3, 54, 53.5, 53.5, 34.2, 23.2, 22.1, 21.3。

[2021] 实施例175: (5aS, 6aR) -5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(异丙基氨基) 乙基)-5, 5a, 6, 6a-四氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[2022]



[2023] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR) -5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺(实施例67)制备且分离为浅米色固体。

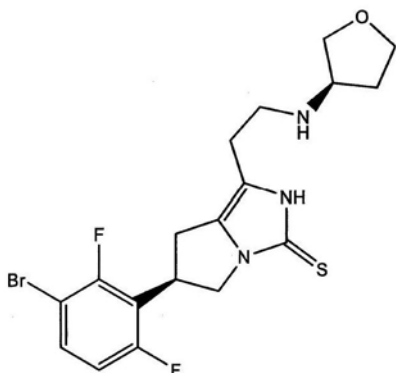
[2024] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.80 (1H, br s) , 8.48 (2H, br s) , 7.48 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$) , 7.44 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$) , 7.31 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$) , 4.08 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.80 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.31 (1H, m) , 3.16 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$) , 2.97 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$) , 2.80 (2H, m) , 1.67 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$) , 1.23 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$) , 1.20 (1H, t, $J=$

4.8Hz)。

[2025] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.2, 159.6, 156.5, 131.7, 130.1, 130.1, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 114.6, 51.5, 51.5, 49.4, 42.3, 32.5, 22.1, 21.4, 20.3, 18.8, 18.8。

[2026] 实施例176: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2027]



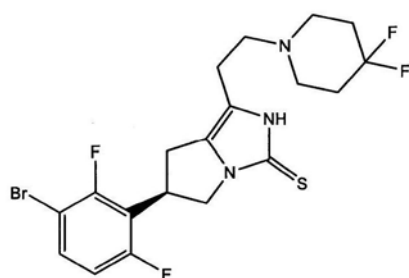
[2028] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺(实施例116)制备且分离为奶油色粉末。

[2029] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, br s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.0, 9.7\text{Hz}$), 3.74-3.68 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=8.6, 5.8\text{Hz}$), 3.61 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.31-3.21 (2H, m), 2.88 (1H, dd, $J=15.6, 8.2\text{Hz}$), 2.67 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.91 (1H, m), 1.59 (1H, m)。

[2030] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 154.9, 132.4, 132.4, 128.1, 118.9, 118.7, 118.6, 118.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 72.5, 66.3, 57.9, 48.4, 46.3, 35.7, 32.5, 29.2, 25。

[2031] 实施例177: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2032]



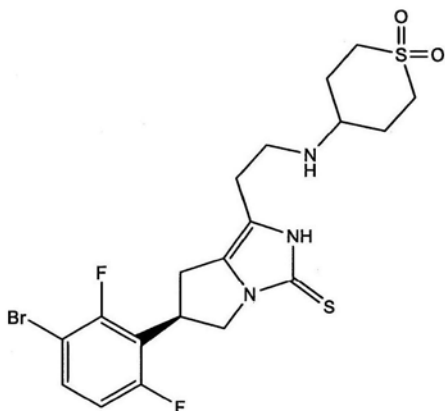
[2033] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺(实施例117)制备且分离为白色粉末。

[2034] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=15.6, 9.4\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.7, 7.9\text{Hz}$), 2.58-2.46 (8H, m), 1.91 (4H, m)。

[2035] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 154.9, 132.4, 132.4, 128.1, 124.4, 122.8, 121.2, 119, 118.9, 118.7, 118, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 54.9, 49.2, 49.2, 49.1, 48.5, 35.7, 33.5, 33.4, 33.2, 29.2, 22.1。

[2036] 实施例178: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2037]



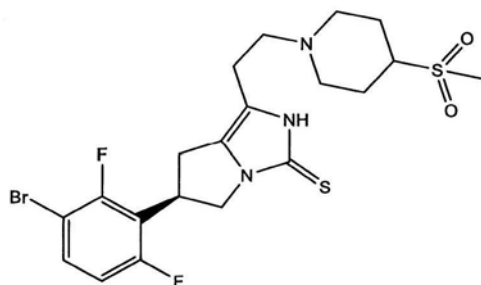
[2038] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺(实施例130)制备且分离为奶油色粉末。

[2039] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=9.7, 11.1\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.4, 7.9\text{Hz}$), 3.27 (1H, dd, $J=15.5, 9.2\text{Hz}$), 3.08 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.89 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.73 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.01 (2H, m), 1.83 (2H, m)。

[2040] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155, 132.5, 132.4, 128.1, 118.9, 118.7, 118.6, 118.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 54.9, 50.4, 48.4, 47.7, 44.8, 35.7, 29.1, 29, 29, 25。

[2041] 实施例179: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2042]



[2043] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺(实施例126)制备且分离为白色粉末。

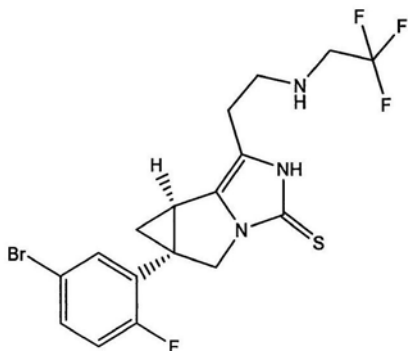
[2044] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.28 (1H, dd, $J=15.6, 9.4\text{Hz}$), 3.01 (1H, tt, $J=3.6, 12.4\text{Hz}$), 3.0-2.94 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J

=8.0, 15.4Hz), 2.50 (4H, m), 1.94 (4H, m), 1.55 (2H, m)。

[2045] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 154.9, 132.4, 132.4, 128.1, 118.9, 118.8, 118.7, 118.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 58.8, 55.7, 51.4, 51.3, 48.5, 37.4, 35.7, 29.2, 24.4, 24.4, 22。

[2046] 实施例180: (5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[2047]



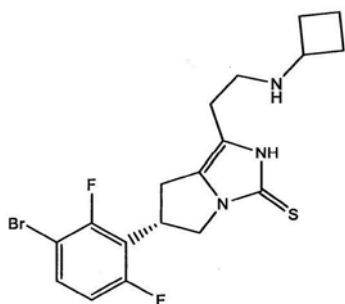
[2048] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(实施例152)制备且分离为黄色固体。

[2049] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.65 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.55 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.2, 8.7\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.26 (2H, m), 2.90 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 2.84 (2H, m), 2.54 (2H, m), 1.62 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.16 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2050] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.1, 155.8, 132.8, 132.8, 132.3, 132.2, 130.7, 129.5, 129.4, 129, 127.2, 125.3, 123.5, 118, 117.8, 117.5, 116.2, 116.2, 51.4, 49.3, 49.1, 48.9, 48.7, 47.7, 32.2, 24.8, 22.3, 20.4。

[2051] 实施例181: (S) -6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(环丁基氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2052]



[2053] 化合物以类似于实施例35的方式从(S) -2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丁基乙酰胺(实施例102)制备且分离为白色粉末。

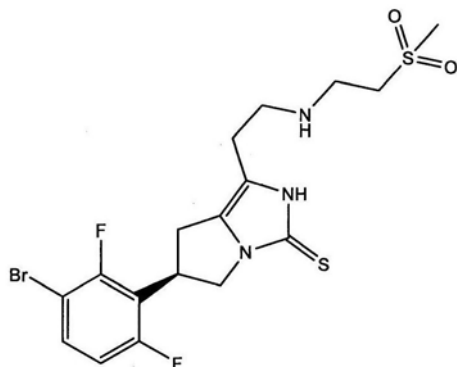
[2054] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=15.6, 9.4\text{Hz}$), 3.18 (1H, quin, $J=7.5\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$),

2.45 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.07 (2H, m), 1.75-1.45 (4H, m)。

[2055] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155, 132.5, 132.4, 128.1, 118.8, 118.7, 118.6, 118, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 53.2, 48.4, 44.6, 35.7, 30, 29.1, 24.7, 14.5。

[2056] 实施例182: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2057]



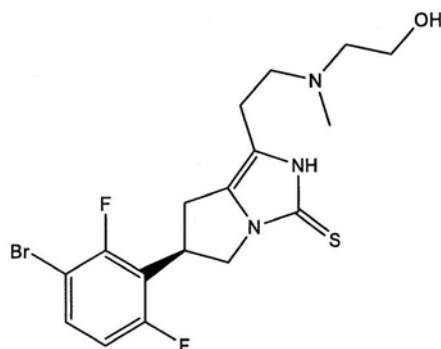
[2058] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)乙酰胺(实施例118)制备且分离为黄色粉末。

[2059] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, br s), 7.73 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.5, 11.5\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=15.5, 9.2\text{Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.91 (1H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$)。

[2060] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155, 132.5, 132.4, 128.2, 118.7, 118.6, 118.5, 118, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 53.6, 48.4, 47, 42.4, 41.4, 35.7, 29, 24.7。

[2061] 实施例183: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2062]



[2063] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基乙酰胺(实施例131)制备且分离为褐色粉末。

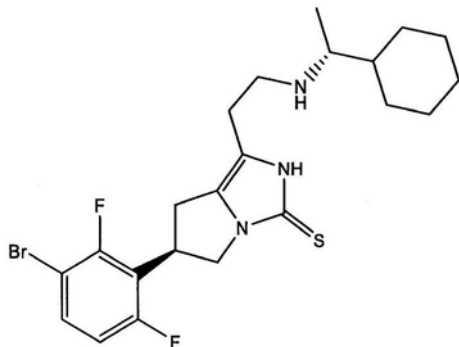
[2064] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.41 (1H, t, br, $J=5.5\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=11.6$,

8.1Hz), 3.44 (2H, q, J=6.1Hz), 3.27 (1H, dd, J=15.5, 9.3Hz), 2.88 (1H, dd, J=15.6, 8.3Hz), 2.52 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.1Hz), 2.41 (2H, t, J=6.2Hz), 2.18 (3H, s)。

[2065] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 154.9, 132.5, 132.4, 127.9, 118.8, 118.6, 118.5, 118.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 58.9, 58.8, 55.8, 48.4, 42, 35.7, 29.1, 22.1。

[2066] 实施例184: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-((R)-1-环己基乙基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2067]



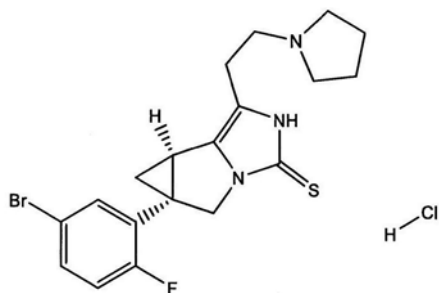
[2068] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-1-环己基乙基)乙酰胺(实施例127)制备且分离为奶油色粉末。

[2069] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.84 (1H, br), 7.73 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.45 (1H, quin, J=8.6Hz), 4.13 (1H, dd, J=11.2, 9.4Hz), 3.71 (1H, dd, J=11.6, 7.8Hz), 3.28 (1H, dd, J=15.7, 9.5Hz), 2.88 (1H, dd, J=15.6, 8.2Hz), 2.83, 2.71 (2H, 2br s), 2.50 (3H, m), 1.68 (2H, br d, J=12.6Hz), 1.60 (3H, m), 1.38-1.0 (5H, m), 0.94 (4H, m)。

[2070] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 128.2, 118.8, 118.7, 118.6, 113.8, 113.6, 104.1, 103.9, 57, 48.4, 44.8, 41.8, 35.7, 29.2, 29.2, 27.1, 26.2, 26.1, 25.9, 24.6, 15.7。

[2071] 实施例185: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[2072]



[2073] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基)-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮(实施例70)制备且分离为米色固体。

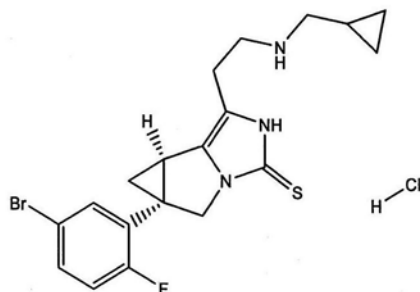
[2074] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.80 (1H, br s), 9.60 (1H, br s), 7.59 (1H, dd, J=6.7, 2.5Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.7, 4.5, 2.6Hz), 7.25 (1H, dd, J=10.0, 8.8Hz), 4.08 (1H, d, J=12.0Hz), 3.80 (1H, d, J=12.2Hz), 3.39-3.05 (6H, m), 2.97 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz), 2.83 (2H, m), 1.91

(4H, br s), 1.67 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.19 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$)。

[2075] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.1, 156.5, 132.9, 132.9, 132.4, 132.3, 131.7, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 114.6, 53.4, 52.4, 51.5, 32.4, 22.7, 22.1, 21.3, 20.3。

[2076] **实施例186:** (5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-((环丙基甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[2077]



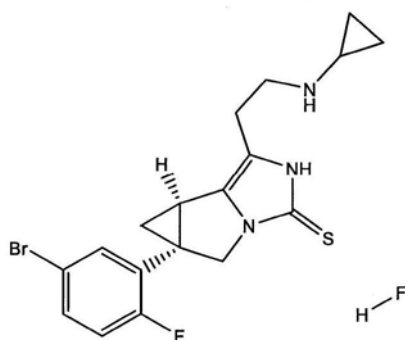
[2078] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(环丙基甲基)乙酰胺(实施例143)制备且分离为米色固体。

[2079] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.79 (1H, s br), 8.39 (2H, s br), 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.6, 4.4, 2.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$), 4.08 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.17 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{Hz}$), 2.87-2.73 (4H, m), 1.67 (1H, dd, $J=8.1, 5.4\text{Hz}$), 1.20 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 1.02 (1H, m), 0.58 (2H, m), 0.34 (2H, m)。

[2080] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.1, 156.5, 133, 132.9, 132.4, 132.3, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 114.7, 51.5, 51.4, 44.8, 32.4, 22.1, 21.3, 20.3, 7.3, 3.9, 3.8。

[2081] **实施例187:** (5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环丙基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮氢氟化物

[2082]



[2083] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺(实施例154)制备且分离为米色固体。

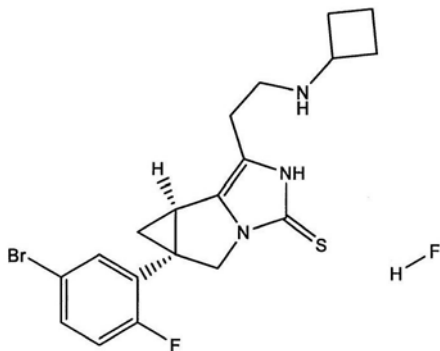
[2084] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.76 (1H, br s), 7.59 (1H, dd, $J=6.6, 2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.6, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=10.0, 8.9\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.14 (2H, m), 2.93 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.73 (2H, m), 2.52 (1H, m), 1.65 (1H, dd,

$J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.19 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), $0.70-0.57$ (4H, m)。

[2085] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): $161.8, 160.1, 156.3, 132.9, 132.9, 132.3, 132.3, 131.4, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 115.4, 51.5, 46.2, 32.4, 29.5, 22.2, 22.2, 20.4, 4.1, 4$ 。

[2086] 实施例188: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环丁基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮氢氟化物

[2087]



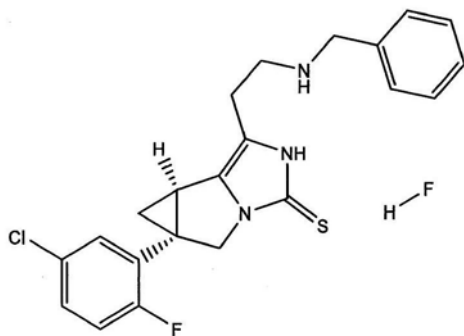
[2088] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丁基乙酰胺(实施例153)制备且分离为米色固体。

[2089] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.80 (1H, s br), 8.44 (1H, s br), 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.7, 4.4, 2.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=10.0, 8.9\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.65 (1H, quin, $J=8.0\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.74 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.66 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.20 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$)。

[2090] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): $161.8, 160.1, 156.5, 133, 133, 132.4, 132.3, 131.8, 129.3, 129.2, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 114.6, 51.6, 51.6, 51.1, 42.8, 32.4, 26.4, 22.1, 21.6, 20.3, 14.5$ 。

[2091] 实施例189: (5aS,6aR)-1-(2-(苄基氨基)乙基)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮氢氟化物

[2092]



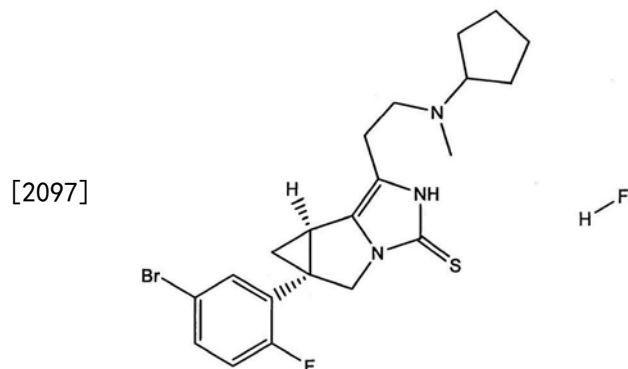
[2093] 化合物以类似于实施例35的方式从N-苄基-2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺(实施例156)制备且分离为米色固体。

[2094] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.79 (1H, br s), 8.28 (2H, br m), $7.50-7.41$ (6H, m), 7.39 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J=9.0, 9.9\text{Hz}$), 4.10 (2H, s), 4.08 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.12 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 2.78 (2H, m), 1.66 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$)。

=8.2, 5.3Hz), 1.19 (1H, t, J=4.7Hz)。

[2095] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.2, 159.6, 156.4, 133.6, 131.5, 130.1, 130.1, 129.5, 129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6, 128.6, 128.3, 117.6, 117.4, 115.1, 51.5, 50.6, 45.5, 32.4, 22.1, 21.8, 20.4。

[2096] **实施例190**: (5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环戊基(甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮氢氟化物

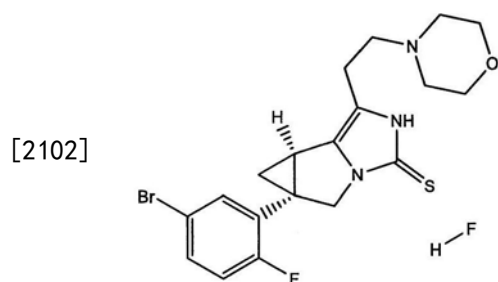


[2098] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基-N-甲基乙酰胺(实施例155)制备且分离为米色固体。

[2099] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.81 (1H, br s), 9.42 (1H, m), 7.63-7.49 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=9.3Hz), 4.08 (1H, d, J=12.0Hz), 3.79 (1H, d, J=12.2Hz), 3.29 (2H, m), 2.95 (2H, dd, J=7.8, 3.9Hz), 2.78 (4H, br m), 1.97 (2H, br m), 1.78-1.37 (7H, m), 1.17 (1H, m), 1H (br)。

[2100] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.7, 160.1, 156.4, 132.9, 132.8, 132.3, 132.3, 131.4, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 66.1, 52.6, 51.5, 37.8, 32.4, 27.9, 23.7, 22.2, 20.3, 19.6。

[2101] **实施例191**: (5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮氢氟化物



[2103] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(实施例157)制备且分离为灰白色固体。

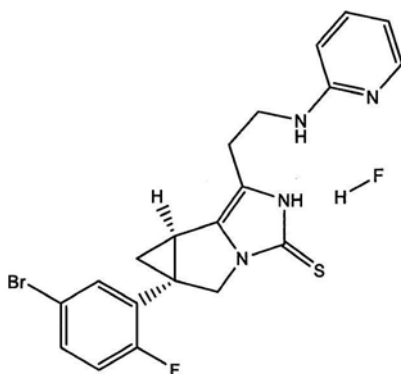
[2104] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.85 (1H, br s), 11.05 (1H, br s), 7.64-7.52 (2H, m), 7.25 (1H, br t, J=9.3Hz), 4.08 (1H, d, J=11.9Hz), 3.98 (2H, br m), 3.79 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.10 (2H, br s), 2.97 (3H, br s), 1.67 (1H, m), 1.19 (1H, br s)。

[2105] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.1, 156.6, 132.9, 132.4, 132.3, 131.5, 129.2, 129.1,

118, 117.8, 116.2, 114.3, 63.1, 53.9, 51.5, 51.2, 50.9, 32.4, 22.1, 20.4, 18.7。

[2106] 实施例192: (5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(吡啶-2-基氨基)乙基)-5, 5a, 6, 6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮氢氟化物

[2107]



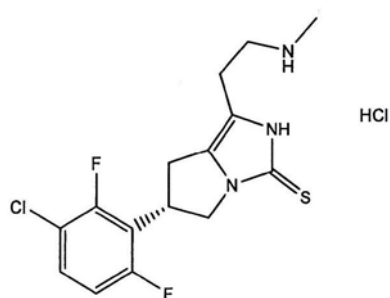
[2108] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)乙酰胺(实施例170)制备且分离为深米色固体。

[2109] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 7.95 (1H, dd, $J=5.4, 1.5\text{Hz}$), 7.64-7.43 (3H, m), 7.23 (1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 6.66 (1H, br s), 6.58 (1H, br s), 4.05 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 3.50 (2H, m), 2.73 (1H, dd, $J=8.1, 4.2\text{Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.54 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.11 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2110] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.7, 160.1, 157.3, 155.9, 145.6, 137.9, 132.8, 132.8, 132.2, 132.2, 131.1, 129.4, 129.3, 118, 117.8, 117.1, 116.1, 111.6, 109.2, 51.4, 39.4, 32.2, 24, 22.4, 20.3。

[2111] 实施例193: (S) -6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[2112]



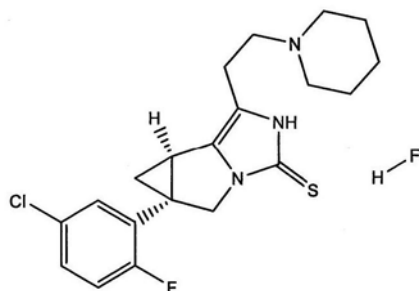
[2113] 化合物以类似于实施例35的方式从(S) -2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺制备且分离为白色固体。

[2114] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.89 (1H, s), 8.93 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.23 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.5, 8.4\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=9.1, 15.6\text{Hz}$), 3.09 (2H, br s), 2.94 (1H, dd, $J=15.6, 8.7\text{Hz}$), 2.76 (2H, m), 2.52 (3H, br s)。

[2115] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.6, 155.9, 155, 154.9, 129.8, 129.7, 129.5, 118.4, 118.2, 118.1, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 114.7, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 48.3, 46.4, 35.8, 32.3, 29, 21。

[2116] 实施例194: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮氢氟化物

[2117]



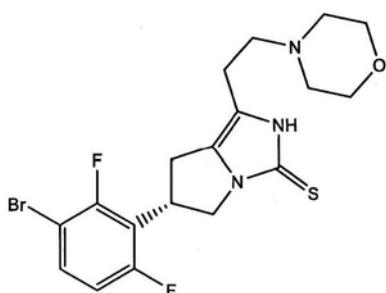
[2118] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮(实施例158)制备且分离为米色固体。

[2119] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.80 (1H, br s), 9.08 (2H, br s), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, ddd, $J=8.6, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=9.1, 9.9\text{Hz}$), 4.08 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.50-2.63 (8H, m), 2.94 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.0-1.25 (6H, m), 1.68 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.18 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$)。

[2120] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.2, 159.6, 156.4, 131.4, 130, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 117.6, 117.4, 114.7, 54.4, 52.6, 51.5, 32.4, 23, 22.1, 21.7, 20.4, 19.6。

[2121] 实施例195: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[2122]



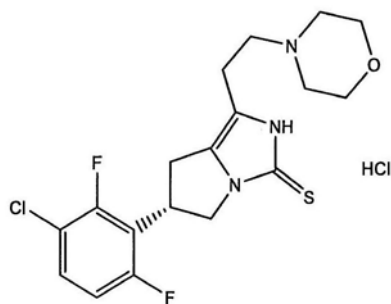
[2123] 化合物以类似于实施例35的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(实施例140)制备且分离为米色粉末。

[2124] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, s), 7.72 (1H, ddd, $J=5.8, 8.1, 8.7\text{Hz}$), 7.16 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.70 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.53 (4H, br t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.28 (1H, dd, $J=15.6, 9.4\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.6, 8.0\text{Hz}$), 2.51 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.34 (4H, br s)。

[2125] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 154.8, 132.4, 132.4, 128.1, 119, 118.8, 118.7, 118.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 66.2, 56.3, 53, 48.5, 35.7, 29.3, 21.5。

[2126] 实施例196: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[2127]



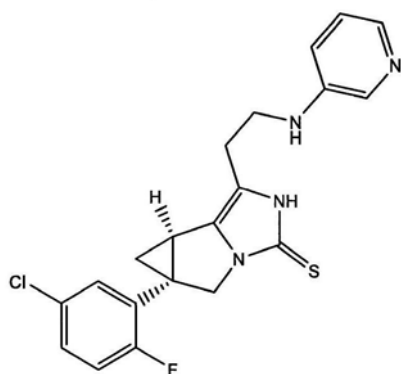
[2128] 化合物以类似于实施例35的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮制备且分离为白色固体。

[2129] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.93 (1H, s), 11.01 (1H, br s), 7.63 (1H, m), 7.23 (1H, m), 4.47 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.96 (2H, br d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.76 (3H, m), 3.40 (2H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.31 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.94 (1H, br dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.89 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$)。

[2130] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 155.8, 154.9, 154.9, 129.8, 129.7, 129.1, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 114.7, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 63.1, 53.8, 51.1, 48.5, 35.7, 29.1, 18.8。

[2131] 实施例197: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(吡啶-3-基氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮

[2132]



[2133] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)乙酰胺(实施例171)制备且分离为米色固体。

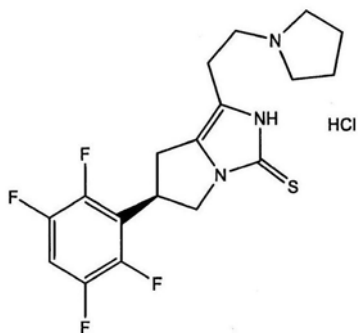
[2134] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.78 (1H, br s), 8.00 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=4.5, 1.2\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=9.0, 9.9, \text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.3, 4.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, ddd, $J=1.2, 2.7, 8.3\text{Hz}$), 5.93 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.77 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.30 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{Hz}$), 2.66 (2H, m), 1.56 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.14 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2135] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.2, 159.6, 155.9, 144.4, 135.3, 131.1, 130, 129.9, 129.3, 129.2, 129, 128.9, 128.3, 128.2, 123.6, 117.5, 117.4, 117.4, 117, 51.4, 51.4, 41.2, 32.3, 23.9, 22.3, 20.3。

[2136] 实施例198: (R)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四

氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[2137]



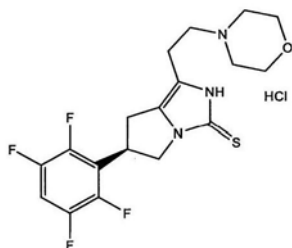
[2138] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-1-(吡咯烷-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮(实施例104)制备且分离为浅黄色固体。

[2139] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.92 (1H, s), 10.90 (1H, br s), 7.87 (1H, m), 4.51 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.32 (2H, m), 2.98 (3H, m), 2.85 (2H, br t, $J=7.8\text{Hz}$), 1.98 (2H, m), 1.86 (2H, m)。

[2140] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 155.9, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129, 120.4, 120.3, 120.2, 114.9, 105.9, 105.8, 105.6, 53, 52, 48.4, 35.8, 29, 22.7, 20.8。

[2141] 实施例199: (R)-1-(2-吗啉代乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[2142]



[2143] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-1-吗啉代-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅奶油色粉末。

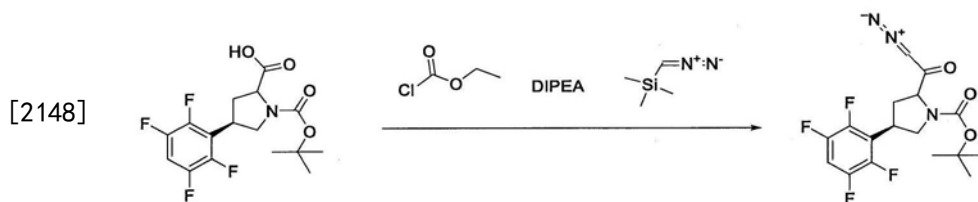
[2144] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.95 (1H, s), 11.05 (1H, br s), 7.88 (1H, m), 4.51 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.17 (1H, br dd, $J=11.4, 9.4\text{Hz}$), 3.96 (2H, br d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.78 (3H, m), 3.41 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.06 (2H, m), 2.98 (1H, br dd, $J=15.7, 7.9\text{Hz}$), 2.89 (2H, m)。

[2145] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 155.9, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.8, 106, 105.8, 105.6, 63.1, 53.8, 51.1, 48.4, 35.8, 29, 18.8。

[2146] 实施例200: (R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯

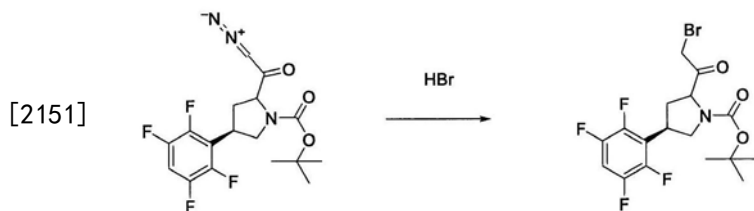
并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸二乙酯

[2147] 步骤1: (4R)-2-(2-重氮基乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



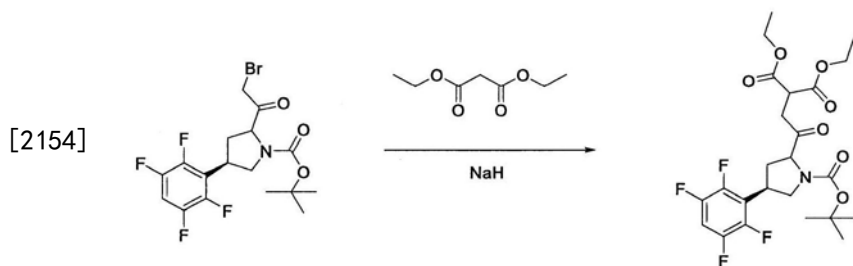
[2149] 于0℃-5℃下向(4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-甲酸(2g, 5.51mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(DIPEA) (1.68mL, 9.63mmol)于无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加氯甲酸乙酯(0.793mL, 8.26mmol)。将混合物在冷却中搅拌4小时,并且接着用乙腈(10mL)稀释,之后添加二乙醚中的2M(重氮基甲基)三甲基硅烷(5.51mL 11.01mmol)。于0℃-5℃下继续搅拌额外3小时且在搅拌下在N₂下使混合物自然升温过夜。随即,在真空下除去溶剂且通过在石油醚-乙酸乙酯的混合物中管柱色谱纯化残余物,以产生黄色油状(4R)-2-(2-重氮基乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。产率:1.99g, 93%。

[2150] 步骤2: (4R)-2-(2-溴乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[2152] 于0℃-5℃下在搅拌下向(4R)-2-(2-重氮基乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.98g, 5.11mmol)于二乙醚(15mL)中的溶液中添加48% HBr (0.61mL, 5.37mmol)。5分钟后,将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释且接着用碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相干燥(MgSO₄),过滤,蒸发至干,以产生微黄色油状(4R)-2-(2-溴乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。产率:1.83g, 81%。

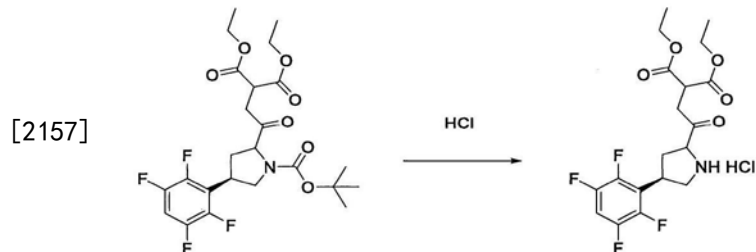
[2153] 步骤3: 2-(2-((4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-氧代乙基)丙二酸二乙酯



[2155] 在冰冷却下向丙二酸二乙酯(0.83mL, 5.45mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的溶液中添加氢化钠(60%, 于矿物油中) (0.174g, 4.36mmol)且将溶液搅拌30分钟。随即,在冰冷却下向上述反应混合物中添加无水四氢呋喃(3.50mL)中的(4R)-2-(2-溴乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(1.6g, 3.63mmol)且将混合物在冷却中搅拌

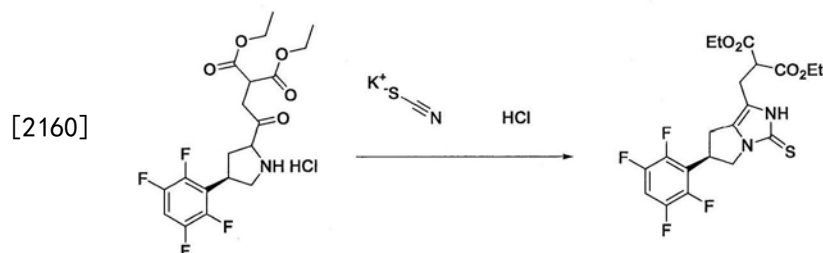
30分钟。接着将反应物用乙酸乙酯-石油醚(2:1)的混合物稀释,用NaHSO₄溶液(40mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干。在乙酸乙酯-石油醚的混合物中色谱法得到白色粉末状标题产物。产率:1.15g,60%。

[2156] 步骤4:2-(2-氧代基-2-((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)乙基)丙二酸二乙酯盐酸盐



[2158] 将2-(2-((4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)-2-氧代乙基)丙二酸二乙酯(1.3g,2.502mmol)溶解于二噁烷中的4M HCl(9.38mL,37.5mmol)中且将溶液搅拌2小时。随即,将混合物用二乙醚(约150mL)稀释。收集所得晶体,用二乙醚洗涤且于50℃下在真空下干燥,以产生白色粉末状2-(2-氧代基-2-((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)乙基)丙二酸二乙酯盐酸盐。产率:1.02g,89%。

[2159] 步骤5:(R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸二乙酯

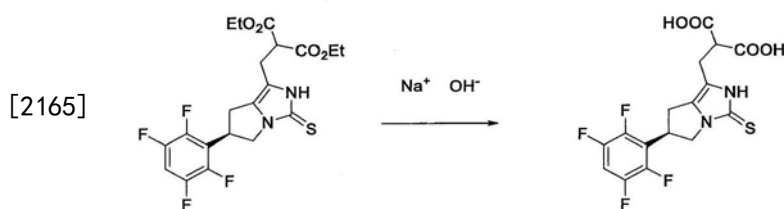


[2161] 将2-(2-氧代基-2-((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)乙基)丙二酸二乙酯盐酸盐(1.01g,2.216mmol)、异硫氰酸钾(0.237g,2.437mmol)和浓HCl(0.092mL,1.108mmol)于无水乙醇(22mL)中的混合物在回流下搅拌30分钟。接着将悬浮液冷却至室温,蒸发至干且将残余物分配在二氯甲烷与水之间。将有机相干燥(MgSO₄),过滤且蒸发至干,以产生黄色粉末状标题产物。产率:0.94g,92%产率。

[2162] ¹H NMR(DMSO-d₆):1.80(1H,s),7.85(1H,m),4.47(1H,quin,J=8.4Hz),4.20-4.05(5H,m),3.81(1H,t,J=8.0Hz),3.74(1H,dd,J=11.8,7.4Hz),3.28(1H,dd,J=15.8,9.4Hz),2.93-2.80(3H,m),1.14(6H,q,J=7.3Hz)。

[2163] ¹³C NMR(DMSO-d₆):168,167.9,155.7,146.4,146.3,146.3,146.3,146.2,145.3,145.3,145.3,145.2,145.2,145.2,145.2,144.8,144.8,144.7,144.7,144.6,144.6,143.7,143.6,143.6,143.6,143.5,143.5,143.5,129.1,120.6,120.5,120.4,115.6,105.9,105.7,105.6,61.3,61.2,50.1,48.5,35.7,29,23.5,13.8,13.8。

[2164] 实施例201:(R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸

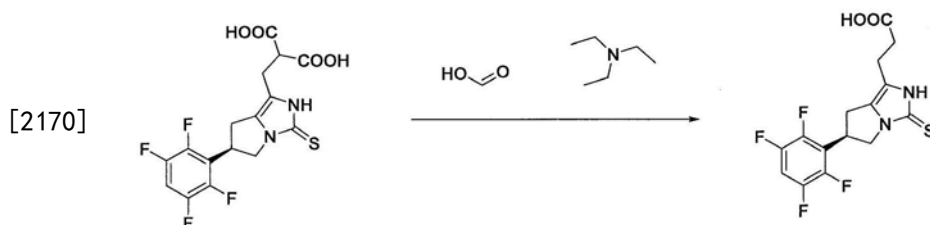


[2166] 向(R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸二乙酯(实施例200)(0.9g,1.955mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中添加1M氢氧化钠溶液(11.72mL,11.72mmol)且将混合物于室温下搅拌过夜。随即,通过真空除去甲醇,将残余物用水(20mL)稀释且接着通过在冰冷却下添加2M HCl溶液酸化至pH=1。接着将混合物用50mL二氯甲烷-异丙醇(9:1)的混合物萃取,将有机相经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至5mL体积。通过过滤收集所得沉淀物,用石油醚洗涤且于50℃下在真空下干燥,以产生黄色粉末状(R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸。产率:0.74g,94%。

[2167] ¹H NMR (DMSO-d₆): 12.93 (1H, br s), 11.79 (1H, s), 7.85 (1H, m), 4.45 (1H, quin, J=8.6Hz), 4.16 (1H, dd, J=11.6, 9.2Hz), 3.75 (1H, dd, J=8.0, 11.5Hz), 3.56 (1H, t, J=8.0Hz), 3.26 (1H, dd, J=15.8, 9.3Hz), 2.89 (1H, dd, J=15.8, 8.2Hz), 2.80 (2H, dd, J=7.9, 2.9Hz)。

[2168] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 169.8, 169.8, 155.5, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.8, 120.3, 120.2, 120.1, 116.4, 105.9, 105.8, 105.6, 50.6, 48.3, 35.7, 29, 23.7。

[2169] 实施例202: (R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸



[2171] 在搅拌下(放热反应)向(R)-2-((6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)丙二酸(0.1g,0.247mmol)于甲酸(0.237mL,6.18mmol)中的溶液中逐滴添加三乙胺(0.345mL,2.473mmol),并且接着将所得溶液于115℃下搅拌1小时。随即,将混合物用水稀释至4mL,将所得油状混合物用2M HCl(0.5mL)处理且接着老化30分钟。收集所得固体,用水洗涤且于50℃下在真空下干燥,以产生米色粉末状(R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸。产率:0.051g,57%。

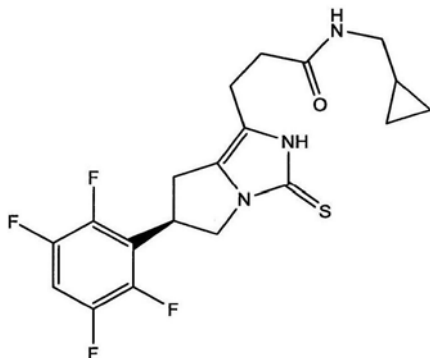
[2172] ¹H NMR (DMSO-d₆): 12.22 (1H, br), 11.78 (1H, s), 7.85 (1H, m), 4.47 (1H, quin, J=8.6Hz), 4.15 (1H, dd, J=11.7, 9.2Hz), 3.75 (1H, dd, J=11.7, 7.8Hz), 3.30 (1H, br dd, J=15.7, 9.4Hz), 2.92 (1H, dd, J=15.7, 8.1Hz), 2.63-2.54 (2H, m), 2.5 (2H, m)。

[2173] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 173.4, 155.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3,

145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128, 127.7, 120.4, 120.3, 120.2, 118.7, 105.9, 105.7, 105.6, 48.3, 35.8, 32.2, 29, 19.7。

[2174] 实施例203: (R)-N-(环丙基甲基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺

[2175]



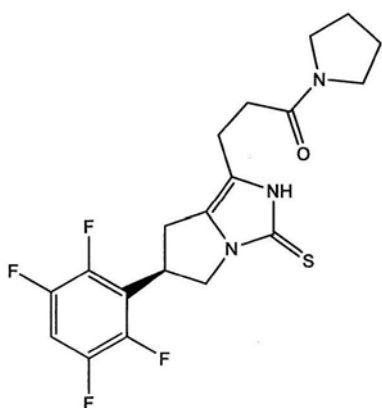
[2176] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸(实施例202)制备且分离为灰白色粉末。

[2177] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.72 (1H, br s), 7.90 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, m), 4.46 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.91 (1H, m), 2.89 (2H, br t, $J=6.2\text{Hz}$), 2.57 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.83 (1H, m), 0.35 (2H, m), 0.09 (2H, m)。

[2178] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.5, 155, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 127.5, 120.5, 120.4, 120.3, 119.1, 105.9, 105.7, 105.5, 48.2, 42.8, 35.8, 33.4, 29.1, 20, 10.7, 3.1。

[2179] 实施例204: (R)-1-(吡咯烷-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

[2180]



[2181] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸(实施例202)制备且分离为灰白色粉末。

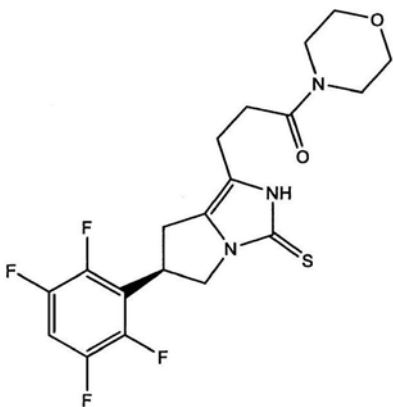
[2182] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, br s), 7.85 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 4.46 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.36 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.30 (1H, br dd, $J=15.7, 9.4\text{Hz}$), 3.25 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.7,$

8.1Hz), 2.56 (2H, m), 2.51 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.74 (2H, m)。

[2183] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169, 155, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.6, 120.5, 120.4, 120.3, 119.2, 105.8, 105.7, 105.5, 48.2, 45.7, 45.3, 35.8, 32.2, 28.9, 25.5, 23.9, 19.5。

[2184] 实施例205: (R)-1-吗啉代-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

[2185]



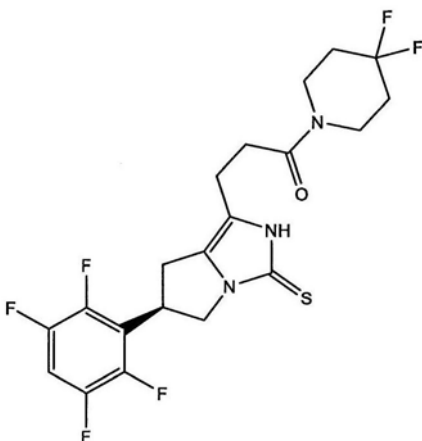
[2186] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸(实施例202)制备且分离为米色粉末。

[2187] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.73 (1H, br s), 7.86 (1H, m), 4.47 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.52 (4H, dt, $J=13.2, 4.7\text{Hz}$), 3.42 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J=9.3, 15.7\text{Hz}$), 2.94 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.58 (4H, m)。

[2188] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.6, 155.1, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.6, 120.4, 120.3, 120.2, 119.1, 105.9, 105.7, 105.5, 66.1, 66.1, 48.2, 45.2, 41.5, 35.8, 30.5, 28.9, 19.8。

[2189] 实施例206: (R)-1-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

[2190]



[2191] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸(实施例202)制备且分离为浅黄色粉末。

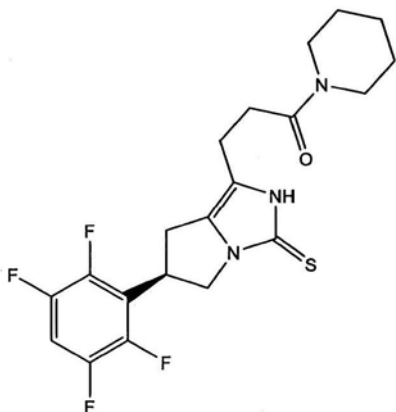
[2192] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.86 (1H, m), 4.47 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.54 (4H, m), 3.31 (1H, m), 2.94 (1H, dd,

$J=15.7, 8.2\text{Hz}$), $2.66 (2\text{H}, \text{m})$, $2.57 (2\text{H}, \text{m})$, $1.98 (2\text{H}, \text{m})$, $1.88 (2\text{H}, \text{m})$ 。

[2193] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): $169.5, 155.1, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 143.7, 143.6, 127.6, 124.3, 122.7, 121.1, 120.4, 120.3, 120.2, 119, 105.9, 105.7, 105.6, 48.2, 41.6, 41.5, 41.5, 38.1, 38, 38, 35.8, 34, 33.8, 33.7, 33.3, 33.2, 33, 30.5, 28.9, 19.9$ 。

[2194] 实施例207: (R)-1-(哌啶-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 丙-1-酮

[2195]



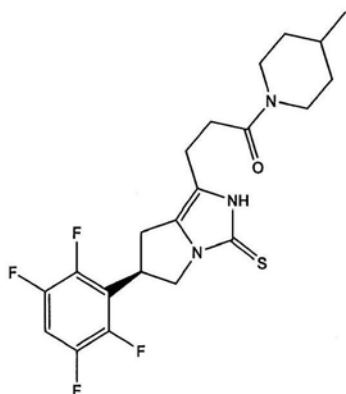
[2196] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 丙酸(实施例202) 制备且分离为米色粉末。

[2197] ^1H NMR (DMSO-d_6): $11.72 (1\text{H}, \text{br s}), 7.86 (1\text{H}, \text{m}), 4.46 (1\text{H}, \text{quin}, J=8.6\text{Hz}), 4.15 (1\text{H}, \text{dd}, J=11.6, 9.2\text{Hz}), 3.75 (1\text{H}, \text{dd}, J=11.7, 7.8\text{Hz}), 3.37 (4\text{H}, \text{m}), 3.30 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.3, 11.8\text{Hz}), 2.93 (1\text{H}, \text{dd}, J=15.6, 8.1\text{Hz}), 2.57 (4\text{H}, \text{m}), 1.55 (2\text{H}, \text{m}), 1.45 (2\text{H}, \text{m}), 1.38 (2\text{H}, \text{m})$ 。

[2198] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): $168.9, 155, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.6, 143.6, 127.6, 120.4, 120.3, 120.2, 119.2, 105.8, 105.7, 105.5, 48.2, 45.7, 41.9, 35.8, 30.7, 28.9, 26, 25.3, 24, 20$ 。

[2199] 实施例208: (R)-1-(4-甲基哌啶-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 丙-1-酮

[2200]



[2201] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 丙酸(实施例202) 制备且分离为米色粉末。

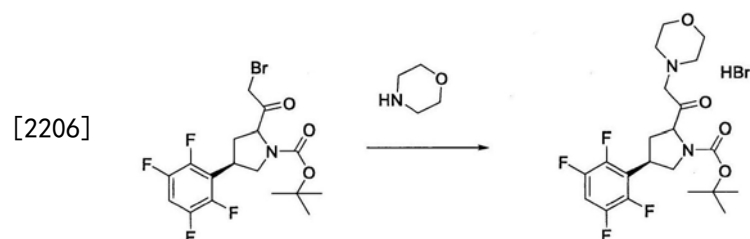
[2202] ^1H NMR (DMSO-d_6): $11.73 (1\text{H}, \text{s}), 7.86 (1\text{H}, \text{m}), 4.46 (1\text{H}, \text{quin}, J=8.6\text{Hz}), 4.32 (1\text{H}, \text{br d}, J=13.2\text{Hz}), 4.14 (1\text{H}, \text{m}), 3.81 (1\text{H}, \text{br d}, J=13.5\text{Hz}), 3.74 (1\text{H}, \text{dd}, J=11.7, 8.0\text{Hz})$,

3.30 (1H,m), 2.92 (2H,br dd, J=15.1, 8.8Hz), 2.56 (4H,m), 2.47 (1H,m), 1.57 (3H,m), 0.95 (1H,m), 0.87 (4H,m)。

[2203] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 168.9, 155.1, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 127.5, 127.5, 120.4, 120.4, 120.3, 120.3, 120.2, 120.2, 119.2, 119.2, 105.9, 105.7, 105.6, 48.2, 45, 44.9, 41.3, 35.8, 34.2, 33.5, 30.7, 30.6, 30.3, 29, 29, 21.6, 20。

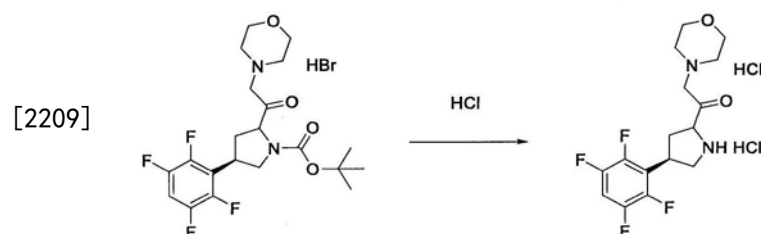
[2204] 实施例209: (R)-1-(吗啉代甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮盐酸盐

[2205] 步骤1: (4R)-2-(2-吗啉代乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯氢溴化物



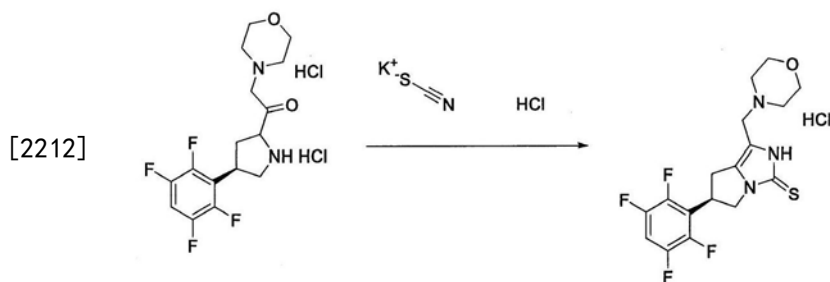
[2207] 于室温下向(4R)-2-(2-溴乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(实施例200,步骤2)(0.1g, 0.227mmol)于无水四氢呋喃(1mL)中的溶液中一次性添加吗啉(0.020mL, 0.227mmol)。将反应物搅拌15分钟且接着用二乙醚(1mL)稀释。滤出所得固体且将滤液蒸发至干,以产生黏性油状(4R)-2-(2-吗啉代乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯氢溴化物。产率:0.105g, 88%。

[2208] 步骤2: 2-吗啉代-1-((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)乙-1-酮二盐酸盐



[2210] 将(4R)-2-(2-吗啉代乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯氢溴化物(0.105g, 0.199mmol)溶解于二噁烷中的4M HCl(0.996mL, 3.98mmol)中且将溶液搅拌1小时。随即,将混合物用二乙醚(约10mL)稀释,并且在搅拌下将所得沉淀物老化30分钟。收集固体,用二乙醚洗涤且干燥,以产生白色粉末状2-吗啉代-1-((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)乙酮二盐酸盐。产率:0.083g, 99%。

[2211] 步骤3: (R)-1-(吗啉代甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

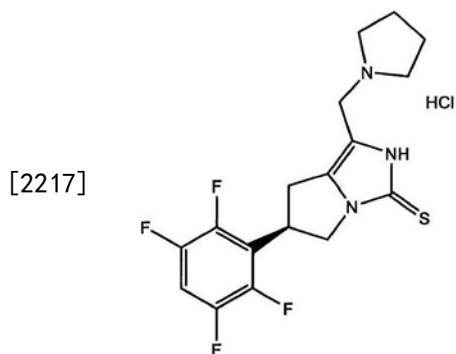


[2213] 将2-吗啉代-1-((4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-2-基)乙酮二盐酸盐(0.078g,0.186mmol)、异硫氰酸钾(0.027g,0.279mmol)和浓HCl(0.022mL,0.130mmol)于乙醇(1mL)和水(1mL)的混合物中的混合物在回流下搅拌30分钟。随即,将混合物用水(约2mL)稀释且接着在真空下除去乙醇。通过添加碳酸氢钠溶液中和水性残余物且接着用二氯甲烷萃取。将有机相干燥(MgSO₄),过滤且蒸发至干。将油状残余物吸收于异丙醇(约1mL)中,通过添加二乙醚中的2M HCl酸化,并且接着用二乙醚稀释至10mL。收集所得沉淀物,用二乙醚洗涤且于50℃下在真空中干燥,以产生灰白色粉末状(R)-1-(吗啉代甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮盐酸盐,产率:0.050g,63%。

[2214] ¹H NMR(DMSO_{d6}):12.07(1H,s),11.58(1H,br s),7.88(1H,m),4.54(1H,quin,J=8.5Hz),4.23(1H,dd,J=11.7,9.2Hz),4.15(2H,m),3.97(2H,br d,J=12.5Hz),3.85(1H,dd,J=11.7,7.8Hz),3.78(2H,br t,J=12.0Hz),3.52(1H,dd,J=9.4,16.3Hz),3.29(2H,br dd,J=18.0,13.4Hz),3.12(1H,dd,J=16.4,8.1Hz),3.04(2H,m)。

[2215] ¹³C NMR(DMSO_{d6}):157.4,146.4,146.4,146.3,145.3,145.2,144.8,144.7,144.7,143.7,143.6,135.6,120,108.2,106,105.9,105.7,63.1,50.2,48.9,48.5,35.6,29.6。

[2216] 实施例210: (R)-1-(吡咯烷-1-基甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐



[2218] 化合物以类似于实施例209的方式制备且分离为灰白色粉末。

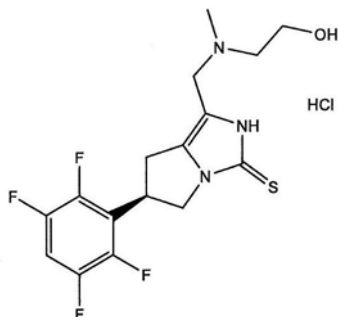
[2219] ¹H NMR(DMSO_{d6}):12.11(1H,s),11.13(1H,br s),7.87(1H,m),4.53(1H,quin,J=8.4Hz),4.23(1H,dd,J=11.4,9.4Hz),4.15(2H,br s),3.84(1H,dd,J=11.7,7.6Hz),3.52(1H,br dd,J=16.2,9.3Hz),3.38(2H,m),3.12(1H,br dd,J=16.3,7.8Hz),3.03(2H,br s),1.99(2H,br s),1.88(2H,br s)。

[2220] ¹³C NMR(DMSO_{d6}):157,146.4,146.3,146.3,145.3,145.2,144.8,144.7,144.6,143.7,143.6,134.1,120.3,120.2,111.1,106,105.8,105.7,52.2,48.9,46.1,35.6,29.5,22.7。

[2221] 实施例211: (R)-1-(((2-羟基乙基)(甲基)氨基)甲基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-

2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[2222]



[2223] 化合物以类似于实施例209的方式制备且分离为奶油色粉末。

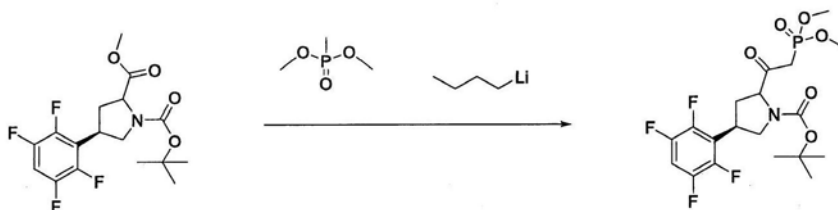
[2224] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.10 (1H, br s), 10.45 (1H, br s), 7.88 (1H, br s), 5.35 (1H, br), 4.55 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 4.17 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.77 (2H, br t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.49 (1H, dt, $J=9.9, 16.3\text{Hz}$), 3.19 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.81 (0.5H, br s), 2.72 (2.5H, br t, $J=5.6\text{Hz}$)。

[2225] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 157.4, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.6, 135.6, 120.2, 120.1, 120.1, 108.5, 108.5, 106, 105.8, 105.7, 56, 56, 55.2, 48.9, 48.6, 48.6, 42.4, 39, 35.6, 35.6, 29.6。

[2226] 实施例212: (R)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮

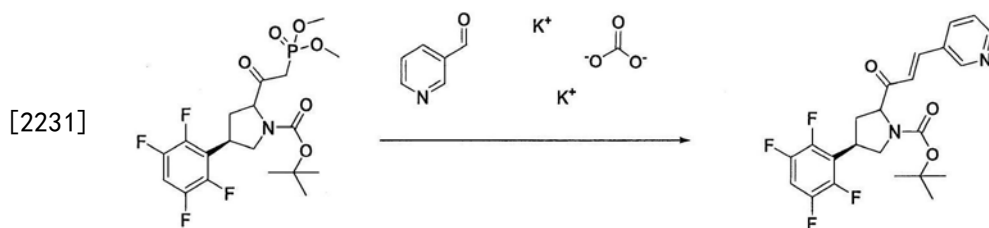
[2227] 步骤1: (4R)-2-(2-(二甲氧基磷酰基)乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[2228]



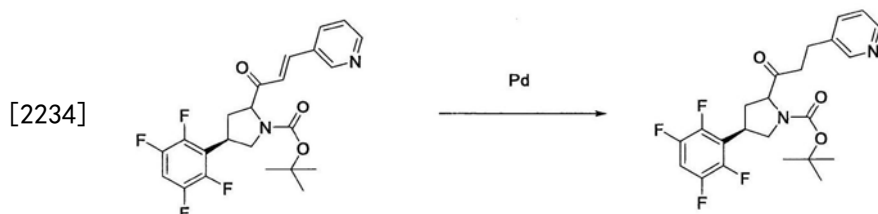
[2229] 于 -78°C 下向甲基膦酸二甲酯(0.655mL, 6.04mmol)于无水四氢呋喃(12mL)中的溶液中添加正丁基锂(4.15mL, 6.65mmol) (1.6M, 于己烷), 并且将混合物在冷却中搅拌30分钟。随即, 添加(4R)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基酯2-甲酯(1.14g, 3.02mmol)于四氢呋喃(12mL)中的溶液, 并且将反应混合物在冷却中搅拌2小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭且接着用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤且蒸发, 以留下无色油, 通过在石油醚-乙酸乙酯的混合物中管柱色谱对其进行纯化, 以产生无色油状(4R)-2-(2-(二甲氧基磷酰基)乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。(产率: 0.86g, 60%产率)。

[2230] 步骤2: (4R)-2-((E)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



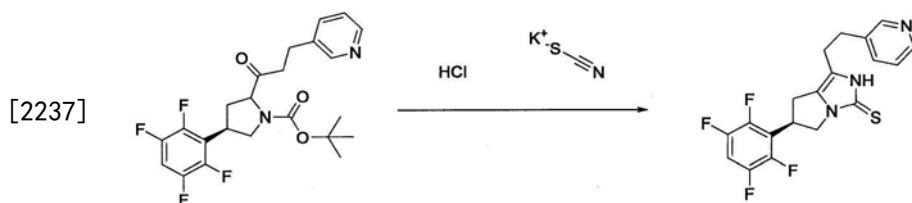
[2232] 向 (4R)-2-(2-(二甲氧基磷酰基)乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.2g, 0.426mmol) 于乙醇 (2.5mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (0.065g, 0.469mmol) 且将混合物于室温下搅拌15分钟。随即, 添加3-吡啶甲醛 (0.044mL, 0.469mmol) 且继续搅拌2小时。滤出所得固体, 将滤液蒸发至干, 并且接着通过在石油醚-乙酸乙酯的混合物中管柱色谱对其进行纯化, 以产生油状 (4R)-2-((E)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。产率: 0.19g, 99%。

[2233] 步骤3: (4R)-2-(3-(吡啶-3-基)丙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯



[2235] 将 (4R)-2-((E)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.18g, 0.400mmol) 于乙酸乙酯 (5mL) 中的溶液在10%碳载钯 (0.043g, 0.040mmol) 上用H₂气球氢化7小时。随即, 经由硅藻土垫过滤触媒且蒸发滤液, 以产生油状 (4R)-2-(3-(吡啶-3-基)丙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。产率: 0.16g, 88%。

[2236] 步骤4: (R)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

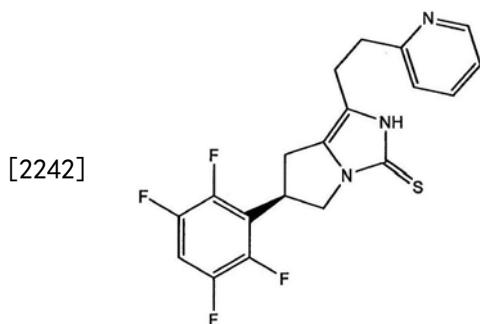


[2238] 将 (4R)-2-(3-(吡啶-3-基)丙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.16g, 0.354mmol) 溶解于二噁烷中的4M HCl (1.33mL, 5.30mmol) 中且将溶液搅拌1小时。接着将混合物用二乙醚 (约10mL) 稀释, 以产生半固体沉淀物。随即, 倾析二乙醚且将残余物溶解于乙醇 (2mL) 和水 (2mL) 的混合物, 之后添加6M HCl (0.03mL, 0.177mmol) 和异硫氰酸钾 (0.052g, 0.530mmol)。将混合物在回流下搅拌30分钟。冷却至室温后, 通过添加1M氢氧化钠溶液将pH设定至7-8。将水相混合物用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤且蒸发至干。通过在二氯甲烷-甲醇的混合物中色谱纯化残余物, 以产生灰白色粉末状 (R)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮。产率: 0.049g, 35%。

[2239] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.87 (1H, s) , 8.38 (2H, m) , 7.84 (1H, m) , 7.57 (1H, dt, $J=7.8$, 2.0Hz) , 7.28 (1H, dd, $J=7.8$, 4.8Hz) , 4.40 (1H, quin, $J=8.4$ Hz) , 4.12 (1H, dd, $J=11.6$, 9.1Hz) , 3.73 (1H, dd, $J=11.7$, 7.6Hz) , 3.08 (1H, dd, $J=15.6$, 9.2Hz) , 2.85 (2H, m) , 2.67 (2H, t, $J=7.7$ Hz) , 2.65 (1H, m) 。

[2240] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 155.3, 149.6, 147.3, 146.4, 146.4, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.1, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 143.5, 143.5, 143.5, 136.1, 135.8, 127.9, 123.3, 120.4, 120.3, 120.2, 118.6, 105.8, 105.7, 105.5, 48.2, 35.8, 30.8, 28.8, 25.4。

[2241] 实施例213: (R)-1-(2-(吡啶-2-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

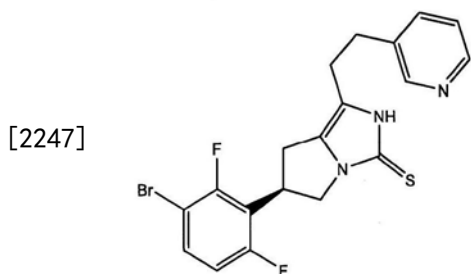


[2243] 化合物以类似于实施例212的方式制备且分离为灰白色粉末。

[2244] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.85 (1H, s) , 8.45 (1H, m) , 7.84 (1H, m) , 7.66 (1H, td, $J=7.6$, 1.9Hz) , 7.20 (1H, d, $J=7.8$ Hz) , 7.17 (1H, ddd, $J=7.4$, 4.9, 1.0Hz) , 4.39 (1H, quin, $J=8.4$ Hz) , 4.11 (1H, dd, $J=11.6$, 9.1Hz) , 3.71 (1H, dd, $J=11.7$, 7.6Hz) , 3.11 (1H, dd, $J=15.6$, 9.3Hz) , 2.98 (2H, m) , 2.78 (2H, m) , 2.66 (1H, dd, $J=15.6$, 7.8Hz) 。

[2245] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 159.9, 155.1, 148.9, 146.4, 146.3, 146.2, 145.2, 145.1, 145.1, 145.1, 145.1, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 144.6, 143.6, 143.6, 143.5, 143.5, 143.5, 143.5, 136.4, 127.7, 122.8, 121.4, 120.5, 120.4, 120.3, 119, 105.8, 105.7, 105.5, 48.2, 35.8, 35.7, 28.9, 23.6。

[2246] 实施例214: (R)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



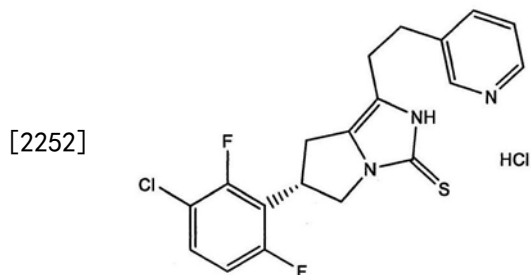
[2248] 化合物以类似于实施例212的方式制备且分离为奶油色粉末。

[2249] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.86 (1H, s) , 8.39 (2H, m) , 7.71 (1H, ddd, $J=5.9$, 8.1, 8.7Hz) , 7.57 (1H, dt, $J=7.9$, 2.0Hz) , 7.28 (1H, ddd, $J=7.8$, 4.8, 0.8Hz) , 7.15 (1H, m) , 4.36 (1H, m) , 4.10 (1H, m) , 3.67 (1H, dd, $J=11.6$, 7.8Hz) , 3.04 (1H, dd, $J=15.6$, 9.2Hz) , 2.85 (2H, m) ,

2.67 (2H, t, J=7.7Hz) , 2.61 (1H, dd, J=15.6, 8.2Hz) 。

[2250] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 160.7, 160.7, 159.1, 159, 157.5, 157.4, 155.9, 155.8, 155.2, 149.6, 147.3, 136.1, 135.8, 132.4, 132.4, 128.1, 123.3, 118.7, 118.6, 118.5, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104, 104, 103.9, 103.9, 48.4, 35.7, 30.8, 28.9, 25.4。

[2251] 实施例215: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

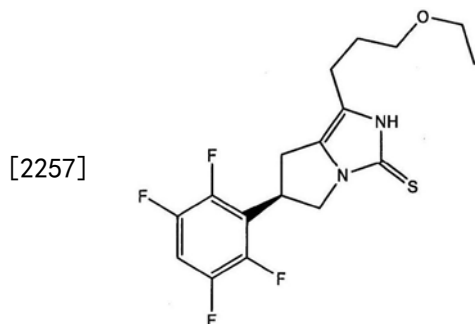


[2253] 化合物以类似于实施例212的方式制备且分离为灰白色固体。

[2254] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.86 (1H, s) , 8.64 (2H, m) , 8.09 (1H, br d, J=7.8Hz) , 7.73 (1H, dd, J=7.7, 5.5Hz) , 7.61 (1H, m) , 7.21 (1H, m) , 4.38 (1H, quin, J=8.5Hz) , 4.11 (1H, dd, J=11.2, 9.4Hz) , 3.68 (1H, dd, J=11.6, 7.6Hz) , 3.11 (1H, br dd, J=15.6, 9.3Hz) , 2.99 (2H, m) , 2.73 (2H, t, J=7.5Hz) , 2.67 (1H, dd, J=15.7, 7.9Hz) 。

[2255] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 160.1, 160, 158.4, 158.4, 156.5, 156.4, 155.3, 154.9, 154.8, 144.5, 142.7, 142, 138.8, 129.7, 129.6, 128.3, 125.5, 118.9, 118.8, 118.6, 118, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 48.4, 35.6, 30.5, 28.9, 24.9。

[2256] 实施例216: (R)-1-(3-乙氧基丙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

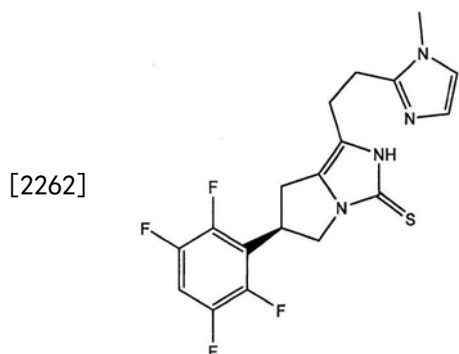


[2258] 化合物以类似于实施例212的方式制备且分离为白色粉末。

[2259] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.77 (1H, s) , 7.85 (1H, m) , 4.50 (1H, quin, J=8.4Hz) , 4.16 (1H, dd, J=11.5, 9.2Hz) , 3.76 (1H, dd, J=11.7, 7.6Hz) , 3.36 (2H, m) , 3.31 (3H, m) , 2.90 (1H, dd, J=15.7, 7.8Hz) , 2.38 (2H, t, J=7.5Hz) , 1.73 (2H, quin, J=6.9Hz) , 1.07 (3H, t, J=7.0Hz) 。

[2260] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 155.1, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.6, 143.6, 127.5, 120.6, 120.5, 120.4, 119.2, 105.8, 105.7, 105.5, 68.5, 65.2, 48.3, 35.8, 28.9, 27.7, 20.8, 15.1。

[2261] 实施例217: (R)-1-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

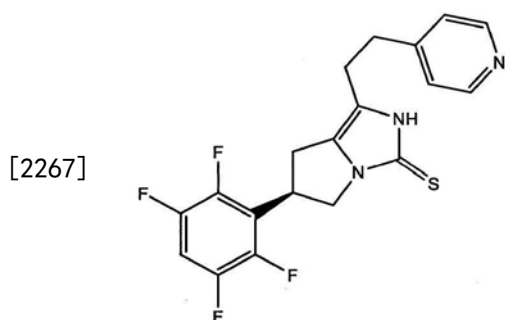


[2263] 化合物以类似于实施例212的方式制备且分离为浅米色粉末。

[2264] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.89 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 6.99 (1H, s), 6.72 (1H, s), 4.43 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=9.4, 11.3\text{Hz}$), 3.75 (1H, br dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.51 (3H, s), 3.18 (1H, br dd, $J=15.6, 9.4\text{Hz}$), 2.85 (2H, dd, $J=7.1, 8.8\text{Hz}$), 2.79 (1H, br dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.73 (2H, dd, $J=7.1, 8.8\text{Hz}$)。

[2265] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 155.1, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 127.9, 126.1, 121, 120.3, 119, 105.9, 105.7, 105.6, 48.2, 35.8, 32, 28.7, 24.9, 22.2。

[2266] 实施例218: (R)-1-(2-(吡啶-4-基)乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮



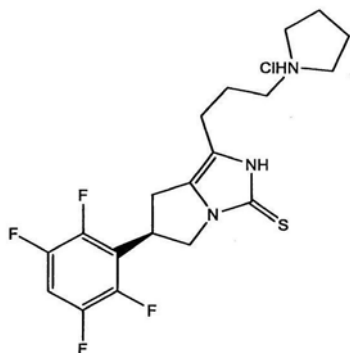
[2268] 化合物以类似于实施例212的方式制备且分离为浅黄色粉末。

[2269] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.87 (1H, s), 8.43 (2H, m), 7.84 (1H, m), 7.19 (2H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=11.6, 9.1\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.7, 7.5\text{Hz}$), 3.13 (1H, dd, $J=15.7, 9.4\text{Hz}$), 2.85 (2H, m), 2.68 (3H, m)。

[2270] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 155.3, 149.6, 149.5, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 145.1, 145.1, 145.1, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 143.5, 143.5, 143.5, 127.9, 123.8, 120.5, 120.4, 120.3, 118.5, 105.9, 105.7, 105.6, 48.3, 35.8, 32.8, 28.9, 24.6。

[2271] 实施例219: (R)-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[2272]



[2273] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-1-(吡咯烷-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮(实施例204)制备且分离为微黄色粉末。

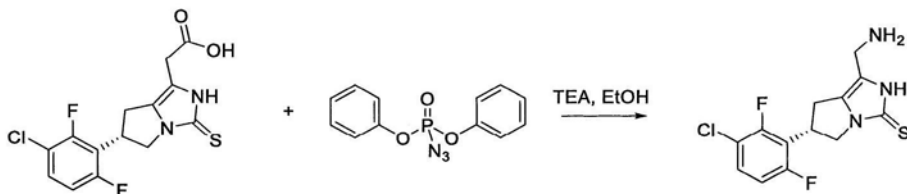
[2274] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.86 (1H, br s), 10.76 (1H, br s), 7.87 (1H, m), 4.51 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.77 (1H, br dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.49 (2H, m), 3.34 (1H, dd, $J=6.4, 11.7\text{Hz}$), 3.05 (2H, m), 2.96 (1H, dd, $J=8.0, 15.8\text{Hz}$), 2.93 (2H, m), 2.46 (2H, br t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.95 (4H, m), 1.87 (2H, m)。

[2275] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 155.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 128, 120.4, 120.3, 120.2, 118.2, 105.9, 105.7, 105.6, 53, 52.8, 48.3, 35.8, 28.9, 23.9, 22.6, 21.3。

[2276] 实施例220: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环丙烷甲酰胺

[2277] 步骤1: (S)-1-(氨基甲基)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

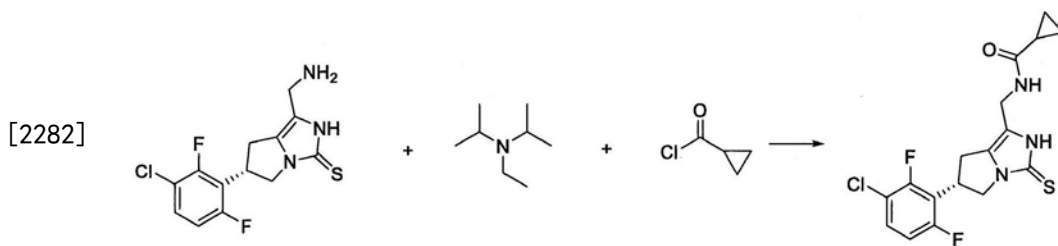
[2278]



[2279] 向(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(1g, 2.90mmol)于甲苯(20mL)和乙醇(0.85mL, 14.50mmol)的混合物中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.48mL, 3.48mmol),之后于室温下逐滴添加二苯基磷酰叠氮化物(0.75mL 3.48mmol)。

[2280] 将反应混合物回流加热3小时。接着在减压下除去溶剂且在二氯甲烷-甲醇的混合物中管柱色谱纯化获得的原油。将获得的油溶解于2mL甲醇中且用2mL 1M氢氧化钾溶液处理且将反应物于室温下搅拌过夜。随即,将混合物用水稀释且用二氯甲烷:异丙醇(7:3)的混合物萃取。将有机相蒸发至干且通过色谱纯化产物。产率:74mg, 8%。

[2281] 步骤2: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环丙烷甲酰胺



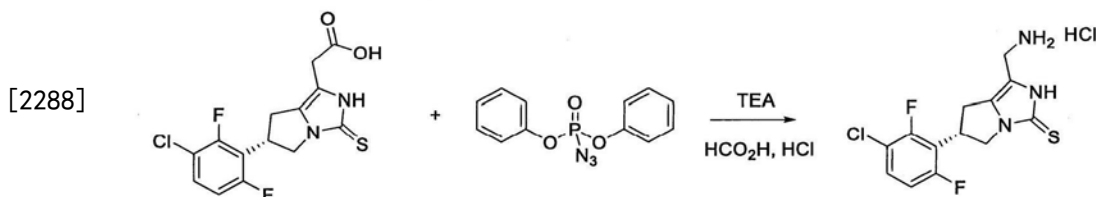
[2283] 向(S)-1-(氨基甲基)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮(70mg, 0.222mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.042mL, 0.244mmol)中的搅拌溶液中添加环丙烷羰酰氯(0.024mL, 0.266mmol)且将反应物于室温下搅拌1小时。接着将反应物用10mL二氯甲烷稀释,分别用1M HCl以及浓NaHCO₃洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干。将残余物溶解于2mL二噁烷中的4N HCl中且于室温下搅拌过夜。随即,在真空下除去溶剂且通过在二氯甲烷-甲醇的混合物中管柱色谱纯化粗产物。在二乙醚中研磨得到灰白色固体状(S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环丙烷甲酰胺。产率:16mg, 18%。

[2284] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.81 (1H, br s), 8.40 (1H, t, J=5.4Hz), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, J=8.6Hz), 4.14 (1H, dd, J=11.5, 9.2Hz), 4.02 (2H, m), 3.72 (1H, dd, J=11.7, 7.8Hz), 3.24 (1H, dd, J=15.8, 9.4Hz), 2.87 (1H, dd, J=15.8, 8.1Hz), 1.55 (1H, m), 0.64 (4H, m)。

[2285] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 172.7, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 155.5, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 128.9, 118.8, 118.7, 118.6, 117.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 48.5, 35.6, 33.2, 29.2, 13.4, 6.3, 6.3。

[2286] 实施例221: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环丙烷甲酰胺

[2287] 步骤1: (S)-1-(氨基甲基)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

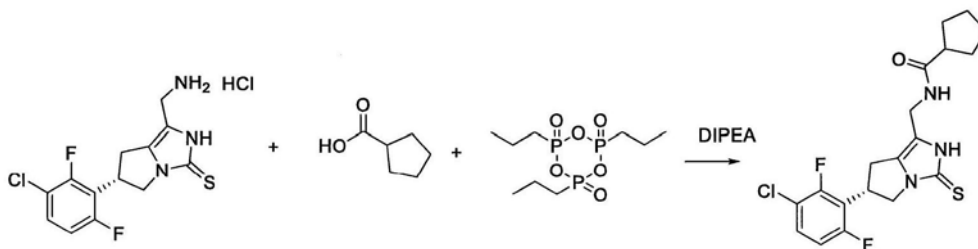


[2289] 向(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(1g, 2.90mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.404mL, 2.90mmol),之后添加二苯基磷酰叠氮化物(0.686mL, 3.19mmol)且将反应物于室温下搅拌30分钟。将上述混合物逐滴添加至甲酸(0.657mL, 17.40mmol)和氯化氢(5.80mL, 5.80mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的预加热(80℃)溶液中。将反应物在温热中搅拌90分钟且接着冷却至室温。在真空下除去溶剂且将残余物与异丙醇共沸。自异丙醇-二乙醚的混合物重结晶得到(S)-1-(氨基甲基)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮盐酸盐。产率:395mg, 38%。

[2290] 步骤2: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并

[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环戊烷甲酰胺

[2291]



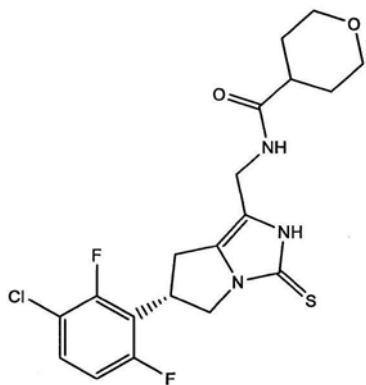
[2292] 向(S)-1-(氨基甲基)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮盐酸盐(75mg,0.213mmol)于二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(DIPEA)(0.076mL,0.426mmol)。于室温下搅拌15分钟后,添加环戊烷羧酸(36.5mg,0.319mmol),之后添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷烷2,4,6-三氧化物(0.198mL,0.319mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。随即,将混合物用10mL二氯甲烷稀释,分别用1M HCl、饱和NaHCO₃以及盐水洗涤。将有机物经MgSO₄干燥,过滤且蒸发至干。在二氯甲烷-异丙醇的混合物中色谱法得到灰白色固体状(S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)环戊烷甲酰胺。产率:31mg,35%。

[2293] ¹H NMR(DMSO-d₆):11.79(1H,s),8.11(1H,t,J=5.5Hz),7.61(1H,m),7.21(1H,m),4.44(1H,quin,J=8.5Hz),4.14(1H,dd,J=11.3,9.4Hz),4.01(2H,m),3.71(1H,dd,J=11.7,7.8Hz),3.24(1H,dd,J=15.8,9.4Hz),2.85(1H,dd,J=15.8,7.9Hz),2.50(1H,m),1.70(2H,m),1.58(4H,m),1.47(2H,m)。

[2294] ¹³C NMR(DMSO-d₆):175.4,160.1,160.1,158.5,158.4,156.6,156.5,155.3,154.9,154.9,129.7,129.6,128.7,118.9,118.7,118.6,117.7,116.1,116.1,116,115.9,113.3,113.2,113.1,113.1,48.5,44.1,35.6,33,29.9,29.9,29.3,25.6。

[2295] 实施例222: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

[2296]



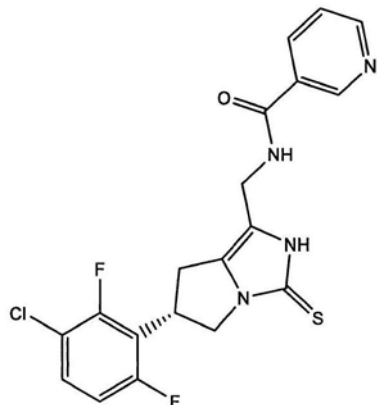
[2297] 化合物以类似于实施例221的方式从(S)-1-(氨基甲基)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐制备且分离为灰白色固体。

[2298] ¹H NMR(DMSO-d₆):11.80(1H,br s),8.14(1H,br t,J=5.4Hz),7.61(1H,m),7.22(1H,m),4.44(1H,quin,J=8.6Hz),4.14(1H,dd,J=11.5,9.3Hz),4.02(2H,m),3.83(2H,m),3.71(1H,dd,J=11.6,7.8Hz),3.25(3H,m),2.85(1H,dd,J=15.8,8.1Hz),2.35(1H,m),1.54(4H,m)。

[2299] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 174, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 155.3, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.7, 118.9, 118.8, 118.6, 117.5, 116, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 66.4, 48.5, 40.6, 35.6, 33, 29.2, 28.8。

[2300] 实施例223: (S)-N-((6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)烟碱酰胺

[2301]

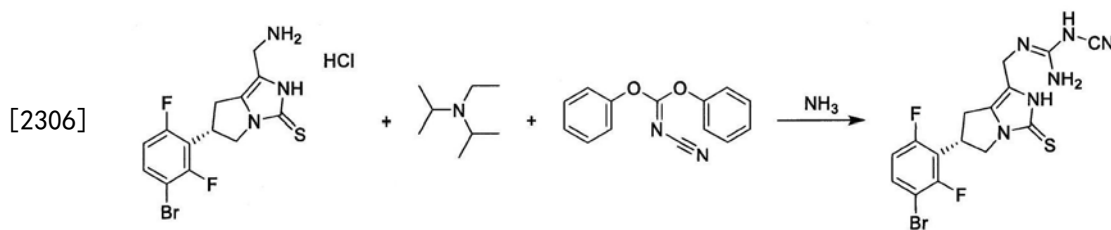


[2302] 化合物以类似于实施例221的方式从(S)-1-(氨基甲基)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐制备且分离为灰白色固体。

[2303] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.90 (1H, br s), 9.03 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 9.00 (1H, dd, $J=2.3, 0.8\text{Hz}$), 8.70 (1H, dd, $J=4.8, 1.7\text{Hz}$), 8.18 (1H, dt, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, m), 7.50 (1H, ddd, $J=7.9, 4.8, 0.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.27 (2H, m), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.7, 7.9\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[2304] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 165, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 155.6, 154.9, 154.9, 152, 148.4, 135, 129.7, 129.6, 129.5, 129, 123.5, 118.7, 118.6, 118.5, 117, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 48.5, 35.6, 33.7, 29.2。

[2305] 实施例224: 2-[[(6S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基]甲基]-1-氰基胍



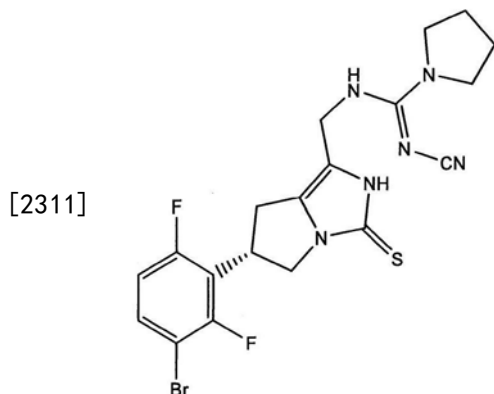
[2307] 向(S)-1-(氨基甲基)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮盐酸盐(以类似于实施例221的步骤1的方式制备)(0.23g, 0.580mmol)于四氢呋喃(29.0mL)中的搅拌悬浮液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(DIPEA)(0.203mL, 1.160mmol),之后快速添加N-氰基碳亚胺二苯基酯(0.276g, 1.160mmol),并且接着将反应物于室温下搅拌30分钟。随即,添加7M甲醇中的氨(4.14mL, 29.0mmol)且将混合物于80℃下在密封管中加热过夜。随即,将反应物冷却至室温且在减压下蒸发至干。在二氯甲烷-甲醇的混合物中色谱法得到浅黄色固体状产物。

[2308] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.83 (1H, s), 7.73 (1H, m), 7.17 (1H, m), 6.97 (1H, s br), 6.81

(2H, s br), 4.47 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=9.4, 15.7\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[2309] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.1, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.7, 132.5, 132.4, 129.2, 118.8, 118.6, 118.5, 117.8, 116.9, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 103.9, 48.5, 35.6, 35, 29.3。

[2310] 实施例225: (S, Z)-N-((6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)甲基)-N'-氰基吡咯烷-1-甲酰亚胺酰胺

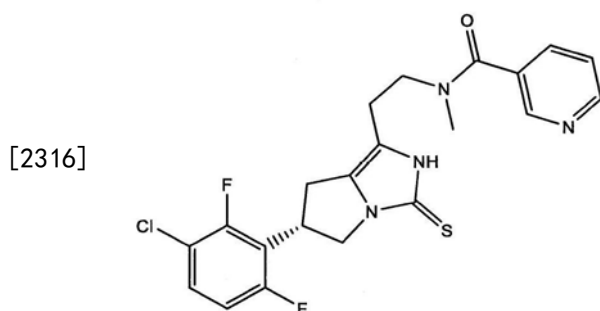


[2312] 化合物以类似于实施例224的方式制备且分离为深黄色固体。

[2313] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.73 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.04 (0.8H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.87 (0.2H, s), 4.45 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.24-4.09 (2.6H, m), 3.98 (0.4H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=11.7, 8.0\text{Hz}$), 3.47 (3.2H, br s), 3.30-3.16 (1.8H, m), 2.90 (1H, m), 1.84, 1.77 (4H, m)。

[2314] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 158.6, 157.5, 157.5, 156.3, 155.9, 155.9, 155.6, 155.5, 132.5, 132.4, 129, 119.1, 118.7, 118.6, 118.6, 118.5, 118.3, 117.4, 117.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 48.5, 47.8, 36.2, 35.6, 29.2, 24.8。

[2315] 实施例226: (S)-N-(2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙基)-N-甲基烟碱酰胺



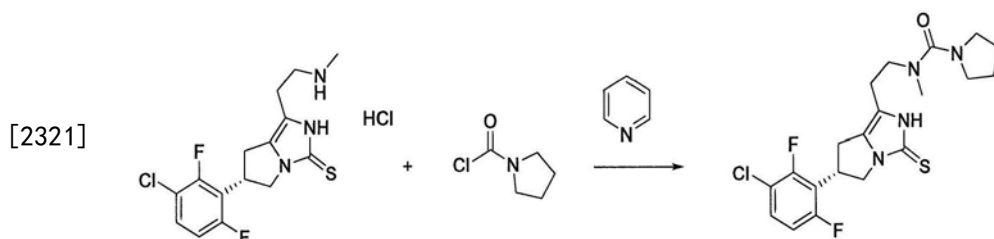
[2317] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮盐酸盐(实施例193)制备且分离为灰白色固体。

[2318] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.93 (0.5H, br s), 11.64 (0.5H, br s), 8.63 (0.5H, br d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.59 (0.5H, br d, $J=4.0\text{Hz}$), 8.57 (0.5H, br s), 8.43 (0.5H, s), 7.78 (0.5H, br d, $J=4.0\text{Hz}$)。

=7.6Hz), 7.62 (1H, m), 7.51 (0.5H, br d, J=7.6Hz), 7.45 (0.5H, br dd, J=7.0, 5.3Hz), 7.42 (0.5H, m), 7.21 (1H, m), 4.46 (0.5H, m), 4.37 (0.5H, quin, J=8.5Hz), 4.15 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.31 (0.5H, m), 3.01 (0.5H, dd, J=9.2, 15.8Hz), 2.97 (1.5H, s), 2.91 (1H, dd, J=7.9, 15.6Hz), 2.87 (1.5H, s), 2.70 (1H, m), 2.53 (1H, m)。

[2319] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.5, 156.5, 155.5, 155.5, 155.4, 154.9, 154.8, 150.3, 150, 147.5, 146.9, 134.5, 134.2, 132.2, 132.1, 129.7, 129.7, 129.6, 128.9, 128.8, 128.7, 123.5, 123.4, 118.8, 118.7, 118.6, 118.5, 118.4, 118.3, 116.9, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.1, 49.9, 48.5, 48.3, 45.9, 37.3, 35.7, 32.5, 28.9, 28.6, 22.7, 21.9。

[2320] 实施例227: (S)-N-(2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺

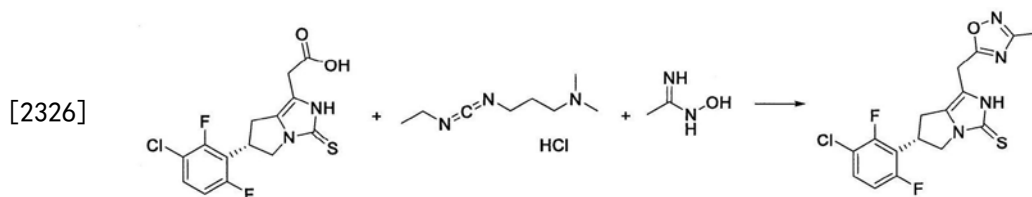


[2322] 向(S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮盐酸盐(实施例193)(87mg, 0.229mmol)于吡啶(2mL)中的搅拌悬浮液中添加吡咯烷-1-羧酰氯(0.030mL, 0.275mmol),并且将反应物于室温下搅拌过夜。将反应物用二氯甲烷(10mL)稀释且用5mL 1M HCl洗涤三次。将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤且蒸发至干。通过在二氯甲烷-甲醇的混合物中色谱纯化粗产物。自乙酸乙酯结晶得到白色固体状(S)-N-(2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙基)-N-甲基吡咯烷-1-甲酰胺。产率:23mg, 22%。

[2323] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.82 (1H, s), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.42 (1H, quin, J=8.7Hz), 4.12 (1H, dd, J=9.5, 11.2Hz), 3.72 (1H, dd, J=11.5, 8.1Hz), 3.30 (2H, t, J=7.0Hz), 3.24 (1H, dd, J=15.6, 9.2Hz), 3.16 (4H, m), 2.86 (1H, dd, J=15.6, 8.4Hz), 2.71 (3H, s), 2.56 (2H, br t, J=7.0Hz), 1.71 (4H, m)。

[2324] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.2, 155, 154.9, 129.7, 129.7, 128.5, 118.7, 118.5, 118.4, 117.3, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 48.3, 48.1, 47.9, 36, 35.7, 28.9, 25.1, 22.4。

[2325] 实施例228: (S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



[2327] 向(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]

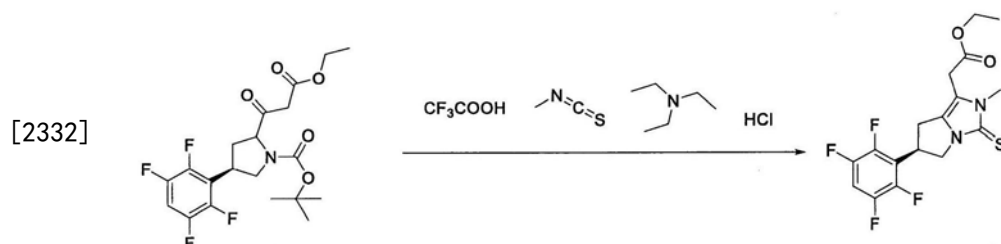
咪唑-1-基)乙酸(150mg, 0.435mmol)于二噁烷(3mL)中的搅拌悬浮液中一次性添加3-(((乙基亚氨基)亚甲基)氨基)-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(113mg, 0.592mmol)且将反应混合物于室温下搅拌30分钟。随即, 将获得的溶液用N-羟基乙脒(32.2mg, 0.435mmol)处理且将反应混合物于室温下搅拌1小时, 之后于110℃下额外搅拌3.5小时。接着在真空下除去溶剂且将残余物分别用乙酸乙酯(25mL)稀释, 用碳酸氢钠溶液(25mL)和水(25mL)稀释两次。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤且蒸发至干。通过色谱法(反相, 乙腈-水混合物)纯化, 之后自异丙醇重结晶得到灰白色固体状(S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-1-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮。产率: 0.058g, 34%。

[2328] ¹H NMR (DMSO-d₆): 11.97 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.48 (1H, quin, J = 8.5Hz), 4.18 (1H, dd, J = 9.3, 11.7Hz), 4.15 (2H, m), 3.75 (1H, dd, J = 11.6, 7.8Hz), 3.25 (1H, dd, J = 15.9, 9.3Hz), 2.86 (1H, dd, J = 15.9, 8.0Hz), 2.31 (3H, s)。

[2329] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 175.9, 167.1, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.1, 154.9, 154.9, 130.2, 129.7, 129.7, 118.8, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 112, 48.7, 35.6, 29, 22, 11.1。

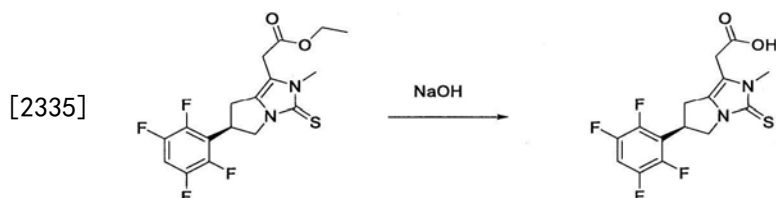
[2330] 实施例229: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[2331] 步骤1: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯



[2333] 向(4R)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(3.22g, 5.57mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液中一次性添加三氟乙酸(8.59mL, 111mmol)且将溶液于室温下搅拌5小时。随即, 在冰冷却下将混合物用碳酸氢钠溶液淬灭。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤且用异硫氰酸甲酯(0.489g, 6.69mmol)处理, 之后添加三乙胺(0.78mL, 5.57mmol)。将溶液于室温下搅拌64小时, 并且接着蒸发至干。将残余物溶解于无水乙醇(50mL)中, 之后添加浓HCl(1.39mL, 16.72mmol)且将混合物在回流下搅拌1小时。立即除去溶剂且将残余物分配在二氯甲烷与水之间。将有机相干燥(MgSO₄), 过滤且蒸发。在石油醚-乙酸乙酯的混合物中色谱法, 之后在石油醚中制成浆液得到无色固体状(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯。产率: 0.25g, 11%。

[2334] 步骤2: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

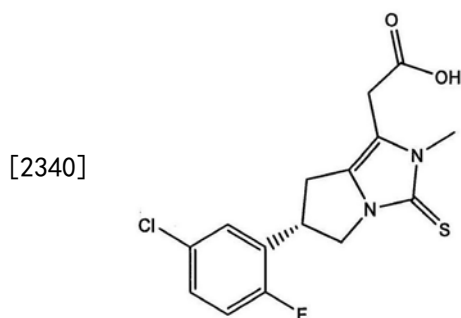


[2336] 向(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸乙酯(0.25g,0.644mmol)于甲醇(7mL)中的溶液中添加1N NaOH(0.97mL,0.966mmol)(轻轻加热且超声处理以得到澄清溶液)且将混合物于室温下搅拌3小时。接着在真空下除去甲醇,将残余物用水稀释至约10mL,通过添加6M HCl酸化至pH=1-2。收集所得沉淀物,用水洗涤,于50℃下在真空中干燥,以产生灰白色粉末状(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸。产率:0.21g,91%。

[2337] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.74 (1H, s br), 7.86 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.85 (1H, dd, $J=11.7, 7.6\text{Hz}$), 3.65 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.35 (1H, m), 2.95 (1H, dd, $J=16.0, 7.8\text{Hz}$)。

[2338] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.8, 156.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.5, 120.5, 120.4, 120.3, 115.6, 105.9, 105.7, 105.6, 49.5, 34.8, 31.4, 29.8, 29。

[2339] 实施例230: (S)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸



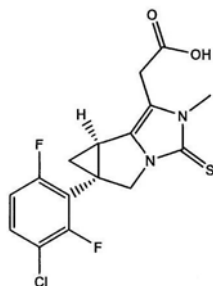
[2341] 化合物以类似于实施例229的方式从(4S)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-(5-氯-2-氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为米色固体。

[2342] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.70 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=8.7, 4.4, 2.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$), 4.21 (2H, m), 3.81 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.39 (3H, m), 3.27 (1H, br dd, $J=15.6, 7.5\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.5, 7.3\text{Hz}$)。

[2343] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.8, 159.8, 158.2, 156.6, 130.2, 130.1, 128.9, 128.9, 128.7, 128.5, 128.5, 128.5, 117.6, 117.4, 115.8, 50.2, 31.4, 29.8, 29.3。

[2344] 实施例231: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[2345]



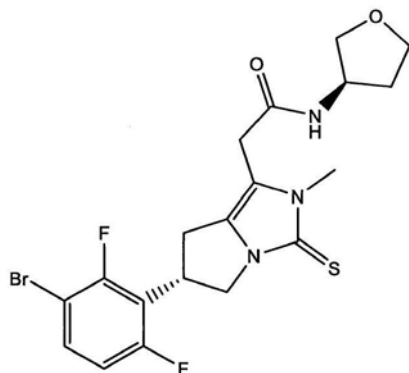
[2346] 化合物以类似于实施例229的方式从(1S,5R)-1-(3-氯-2,6-二氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯制备且分离为米色固体。

[2347] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.78 (1H, br s), 7.64 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.74 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J=8.2, 4.4\text{Hz}$), 1.70 (1H, dd, $J=8.1, 5.6\text{Hz}$), 1.27 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[2348] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.9, 161.2, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 157, 156.2, 156.1, 117, 116.9, 116.8, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 52.3, 31.4, 29.8, 25.7, 21.7, 21.1。

[2349] 实施例232: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2350]



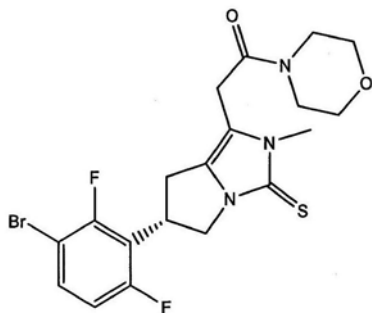
[2351] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[2352] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.38 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.73 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.22 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 3.66 (1H, m), 3.46 (1H, dd, $J=8.9, 3.5\text{Hz}$), 3.43 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J=15.8, 9.5\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.07 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[2353] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 72.4, 66.3, 49.8, 49.6, 34.8, 32, 31.5, 31.1, 29.2。

[2354] 实施例233: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[2355]



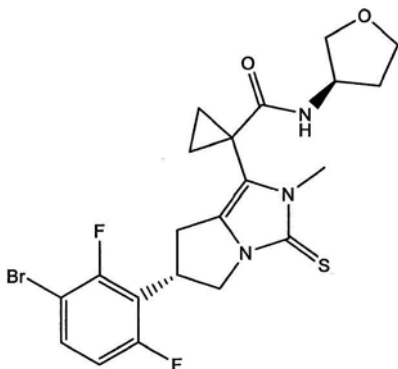
[2356] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[2357] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=9.3, 11.2\text{Hz}$), 3.79 (1H, br dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 3.59 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.36 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=15.8, 7.8\text{Hz}$)。

[2358] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.3, 118.9, 118.8, 118.6, 116.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 66, 66, 49.5, 45.6, 41.7, 34.8, 31.5, 29.2, 28.8。

[2359] 实施例234: 1-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)环丙烷-1-甲酰胺

[2360]



[2361] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)环丙基(1H-咪唑-1-基)甲酮制备且分离为白色粉末。

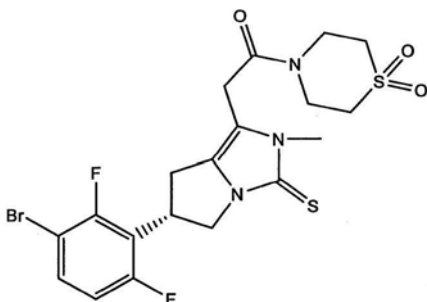
[2362] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.74 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.9\text{Hz}$), 4.32 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J=9.3, 11.3\text{Hz}$), 3.84-3.74 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=8.8, 6.7\text{Hz}$), 3.63 (1H, m), 3.46 (1H, dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.24 (1H, dd, $J=15.6, 9.0\text{Hz}$), 2.97 (1H, dd, $J=15.6, 9.0\text{Hz}$), 2.04 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.02 (2H, m)。

[2363] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 170.4, 161, 160.9, 159.3, 159.3, 157.7, 157.6, 156.5, 156.1, 156, 132.6, 132.5, 130.9, 119.3, 118, 117.9, 117.7, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 103.9, 71.5, 66.6, 50.3, 49.2, 35.1, 32, 31.4, 29, 22.1, 15.5, 15.1。

[2364] 实施例235: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-

3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1,1-二氧桥硫代吗啉代)乙-1-酮

[2365]



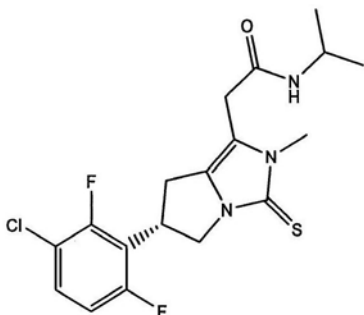
[2366] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为白色固体。

[2367] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.73 (1H, ddd, $J=8.8, 8.1, 5.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.90 (2H, m), 3.87 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.80 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.36 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.28 (1H, dd, $J=9.3, 15.8\text{Hz}$), 3.13 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$)。

[2368] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.2, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.3, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.5, 118.8, 118.7, 118.6, 116, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 51.1, 51, 49.6, 43.7, 40.2, 34.8, 31.6, 29.2, 28.8。

[2369] 实施例236: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

[2370]



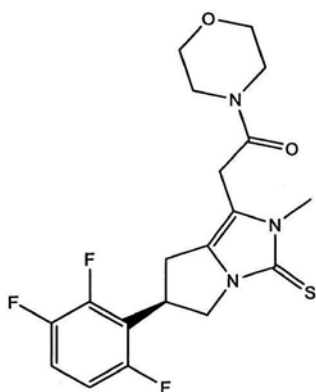
[2371] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[2372] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.99 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.81 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.38 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.8, 8.0\text{Hz}$), 1.05 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。

[2373] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 156.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.3, 118.8, 118.7, 118.6, 116.6, 116.1, 116, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 49.5, 40.7, 34.7, 31.4, 31.3, 29.2, 22.3, 22.3。

[2374] 实施例237: (R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[2375]



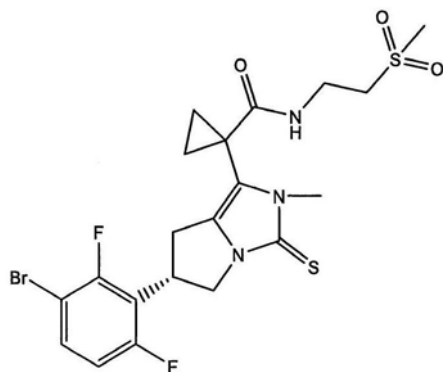
[2376] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色粉末。

[2377] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 4.9\text{Hz}$) , 7.18 (1H, m) , 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.24 (1H, dd, $J=9.4, 11.2\text{Hz}$) , 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 7.9\text{Hz}$) , 3.75 (2H, s) , 3.59 (2H, m) , 3.56 (2H, m) , 3.49 (2H, m) , 3.45 (2H, m) , 3.36 (3H, s) , 3.28 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$) , 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$) 。

[2378] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 157, 156.9, 156.3, 155.3, 155.3, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.4, 147.4, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 66, 66, 49.4, 45.6, 41.7, 34.8, 31.5, 29.2, 28.8。

[2379] 实施例238: (S)-1-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)环丙烷-1-甲酰胺

[2380]



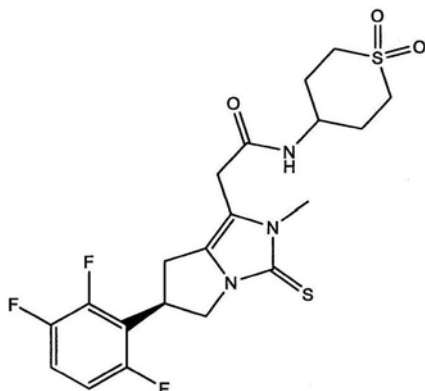
[2381] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-(1-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)环丙基)(1H-咪唑-1-基)甲酮制备且分离为浅奶油色固体。

[2382] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.84 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$) , 7.74 (1H, m) , 7.18 (1H, m) , 4.41 (1H, quin, $J=8.9\text{Hz}$) , 4.21 (1H, dd, $J=9.4, 10.9\text{Hz}$) , 3.81 (1H, dd, $J=11.2, 9.1\text{Hz}$) , 3.45 (2H, q, $J=6.5\text{Hz}$) , 3.37 (3H, s) , 3.24 (3H, m) , 2.98 (3H, s) , 2.98 (1H, dd, $J=9.4, 15.4\text{Hz}$) , 1.43 (1H, m) , 1.34 (1H, m) , 1.08 (1H, m) , 1.04 (1H, m) 。

[2383] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 170.7, 160.9, 160.9, 159.3, 159.3, 157.7, 157.6, 156.7, 156.1, 156, 132.6, 132.5, 131.2, 119.1, 117.8, 117.7, 117.6, 113.8, 113.7, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 52.7, 49.2, 40.6, 35.1, 33.4, 31.5, 28.9, 19.2, 15.4, 14.8。

[2384] 实施例239: (R)-N-(1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[2385]



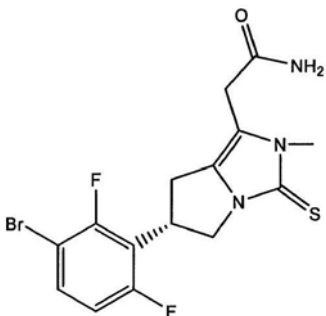
[2386] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为米色粉末。

[2387] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.23 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, qd, $J=9.4, 4.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=9.7, 11.5\text{Hz}$), 3.95 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 7.9\text{Hz}$), 3.44 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 3.23 (2H, m), 3.06 (2H, m), 2.90 (1H, dd, $J=8.3, 15.8\text{Hz}$), 2.05 (2H, m), 1.90 (2H, m)。

[2388] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.2, 157, 156.9, 156.3, 155.4, 155.3, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 145.8, 128.5, 118.9, 118.8, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 116.3, 112, 112, 112, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 48.4, 44.1, 34.7, 31.5, 31.2, 29.2, 29.1。

[2389] 实施例240: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[2390]

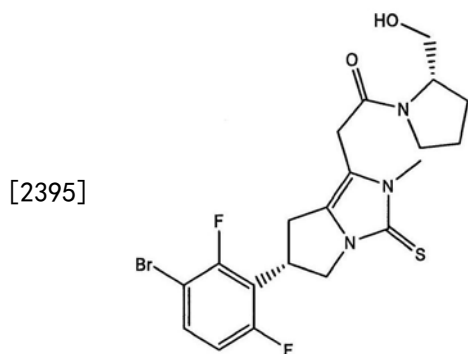


[2391] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为褐色粉末。

[2392] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.73 (1H, m), 7.51 (1H, br s), 7.17 (1H, m), 7.10 (1H, br s), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=9.4, 11.4\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.40 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.7, 9.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$)。

[2393] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.9, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.5, 118.7, 118.5, 118.4, 116.5, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 49.5, 34.8, 31.4, 31, 29.1。

[2394] 实施例241: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

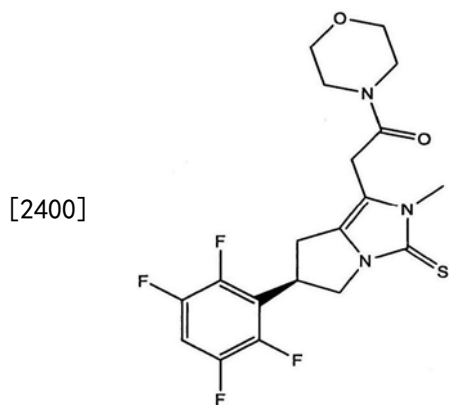


[2396] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为褐色粉末。

[2397] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 5.04 (0.3H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.72 (0.7H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.44 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=9.5, 11.1\text{Hz}$), 4.02 (0.3H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.93 (0.7H, m), 3.79 (1.6H, m), 3.64 (1.4H, m), 3.48 (2.1H, m), 3.43-3.36 (3.9H, m), 3.27 (2H, m), 2.86 (1H, m), 1.85 (4H, m)。

[2398] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 166.7, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.6, 157.5, 156.1, 156, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.3, 128.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.7, 116.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 62.8, 62.8, 60.8, 58.8, 58.7, 49.6, 49.5, 46.9, 45.5, 34.8, 31.6, 31.5, 30.6, 30, 29.2, 27.8, 26.7, 23.5, 21.4。

[2399] 实施例242: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮



[2401] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色粉末。

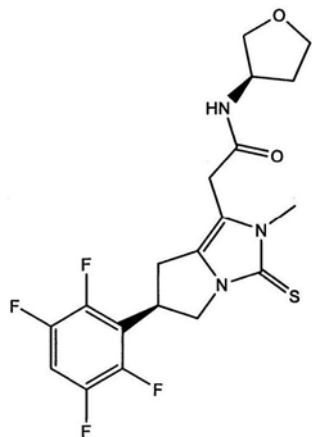
[2402] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.86 (1H, m), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 3.59 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.30 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 7.8\text{Hz}$)。

[2403] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 156.3, 146.4, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3,

145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128, 120.5, 120.4, 120.3, 116.3, 105.9, 105.7, 105.6, 66, 66, 49.4, 45.6, 41.7, 34.9, 31.5, 29.1, 28.8。

[2404] 实施例243: 2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2405]



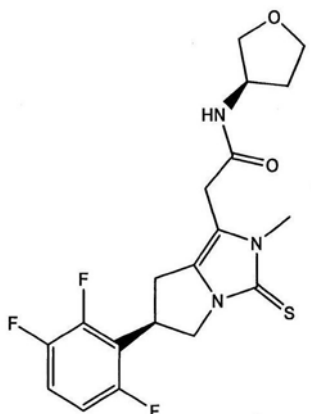
[2406] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色粉末。

[2407] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.86 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.27-4.19 (2H, m), 3.84 (1H, dd, $J=11.7, 7.6\text{Hz}$), 3.77 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.46 (1H, br dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$), 3.44 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J=9.4, 16.1\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[2408] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 156.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.5, 120.4, 120.3, 116.4, 105.9, 105.7, 105.6, 72.4, 66.3, 49.8, 49.4, 34.9, 32, 31.5, 31, 29.1。

[2409] 实施例244: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2410]



[2411] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色粉末。

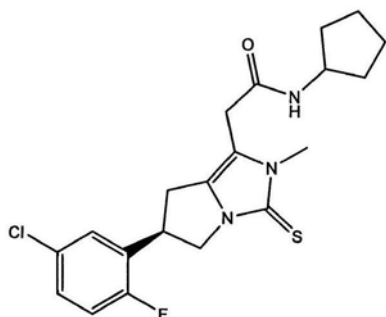
基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为浅米色粉末。

[2412] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.36 (1H, br d, $J=6.5\text{Hz}$) , 7.47 (1H, m) , 7.18 (1H, t br) , 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.29-4.16 (2H, m) , 3.81 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$) , 3.77 (1H, m) , 3.72 (1H, dd, $J=9.0, 5.9\text{Hz}$) , 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.46 (1H, dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$) , 3.43 (2H, s) , 3.40 (3H, s) , 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$) , 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$) , 2.08 (1H, m) , 1.71 (1H, m) 。

[2413] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 157, 156.9, 156.9, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149, 147.5, 147.5, 147.4, 145.9, 145.8, 145.8, 128.4, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 72.3, 66.2, 49.8, 49.4, 34.7, 32, 31.5, 31.1, 29.1。

[2414] 实施例245: (R)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

[2415]



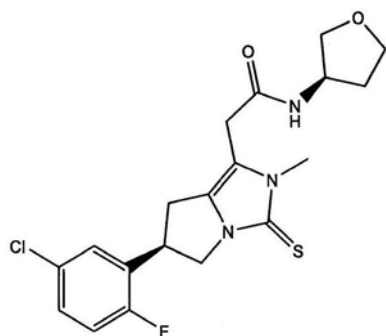
[2416] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为米色固体。

[2417] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.08 (1H, br d, $J=7.0\text{Hz}$) , 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.5\text{Hz}$) , 7.41 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.7\text{Hz}$) , 7.30 (1H, dd, $J=9.0, 10.0\text{Hz}$) , 4.20 (2H, m) , 3.98 (1H, m) , 3.80 (1H, m) , 3.41 (2H, s) , 3.39 (3H, s) , 3.24 (1H, br dd, $J=15.6, 7.5\text{Hz}$) , 2.89 (1H, br dd, $J=15.4, 7.0\text{Hz}$) , 1.79 (2H, m) , 1.62 (2H, m) , 1.49 (2H, m) , 1.36 (2H, m) 。

[2418] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167, 159.8, 158.2, 156.3, 130.3, 130.2, 128.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.5, 128.2, 117.6, 117.4, 116.9, 50.5, 50.1, 39.8, 32.2, 32.2, 31.4, 31.2, 29.5, 23.4。

[2419] 实施例246: 2-((R)-6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基) 乙酰胺

[2420]

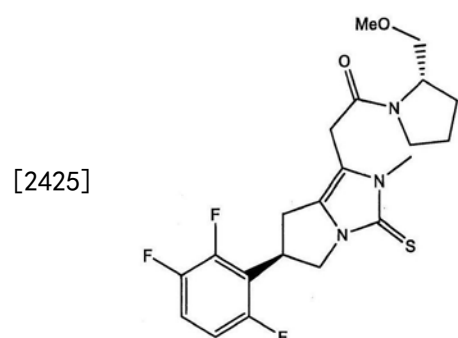


[2421] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色固体。

[2422] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=10.0, 8.9\text{Hz}$), 4.28-4.15 (3H, m), 3.78 (2H, m), 3.73 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J=8.9, 3.5\text{Hz}$), 3.45 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.24 (1H, dd, $J=15.5, 7.6\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.4, 7.2\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[2423] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 159.8, 158.2, 156.4, 130.2, 130.1, 128.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.4, 117.6, 117.4, 116.7, 72.4, 66.3, 50.1, 49.8, 39.8, 32, 31.5, 31, 29.4。

[2424] 实施例247: 1-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

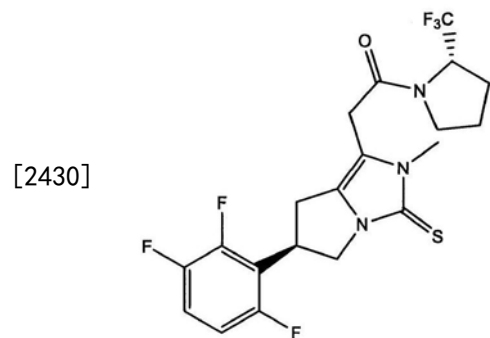


[2426] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为白色粉末。

[2427] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.23 (1.35H, m), 4.04 (0.65H, m), 3.82 (1H, m), 3.79 (0.7H, m), 3.65 (1.3H, s), 3.53-3.37 (2.3H, m), 3.36, 3.35 (3H, 2s), 3.34-3.22 (3.75H, m), 3.21 (1.95H, s), 2.92-2.84 (1H, m), 2.0-1.73 (4H, m)。

[2428] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 166.6, 156.9, 156.9, 156.9, 156.9, 156.2, 156.1, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 129.5, 128.2, 128.2, 118.9, 118.9, 118.8, 118.7, 116.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.3, 112, 112, 112, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 73.8, 71.6, 58.5, 58.3, 56.3, 56.2, 49.4, 46.8, 45.4, 34.8, 31.5, 30.6, 29.9, 29.1, 29.1, 28.2, 27.2, 23.5, 21.5。

[2429] 实施例248: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((S)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮



[2431] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为白色粉末。

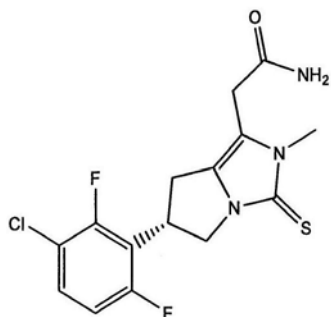
基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[2432] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 5.03 (0.3H, m), 4.76 (0.7H, quin, $J=8.3\text{Hz}$), 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.25 (1H, m), 3.94 (0.3H, br d, $J=17.5\text{Hz}$), 3.83 (1H, dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$), 3.79 (1.4H, m), 3.64 (1.7H, m), 3.35 (3H, s), 3.30 (1.6H, m), 2.90 (1H, m), 2.28-1.85 (4H, m)。

[2433] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 168.1, 156.9, 156.9, 156.4, 156.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.8, 128.6, 128.5, 127, 125.1, 123.2, 118.9, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116, 115.8, 111.9, 111.8, 56.6, 56.4, 56.2, 56, 49.5, 47, 46.5, 34.8, 34.7, 31.4, 31.4, 30.4, 29.6, 29.2, 26.2, 24.8, 23.6, 21.3。

[2434] 实施例249: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酰胺

[2435]



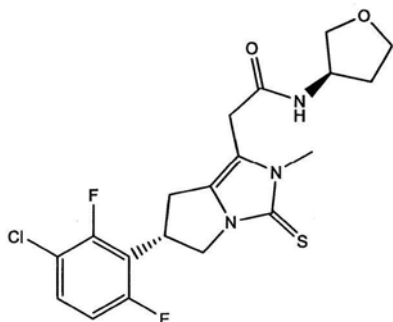
[2436] 化合物以类似于实施例32的方式从 (R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为灰白色固体。

[2437] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.62 (1H, m), 7.51 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.10 (1H, br s), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=9.3, 11.3\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.41 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.30 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$)。

[2438] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.9, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.6, 156.2, 155, 154.9, 129.7, 129.7, 128.5, 118.7, 118.6, 118.4, 116.5, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.4, 34.8, 31.4, 31, 29.1。

[2439] 实施例250: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基) 乙酰胺

[2440]



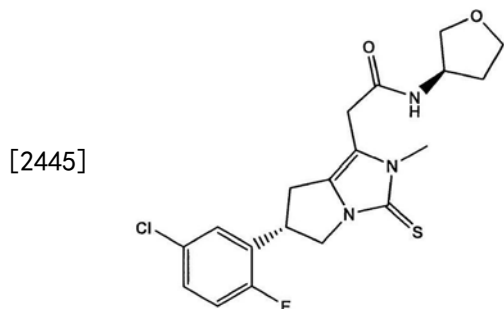
[2441] 化合物以类似于实施例32的方式从 (R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二

氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为灰白色固体。

[2442] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=9.0, 3.4\text{Hz}$), 3.43 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.07 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$), 1.71 (1H, m)。

[2443] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 72.4, 66.3, 49.8, 49.5, 34.7, 32, 31.5, 31.1, 29.2。

[2444] 实施例251: 2-((S)-6-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢呋喃-3-基) 乙酰胺

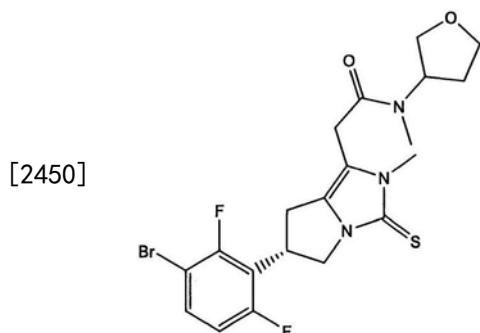


[2446] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为灰白色固体。

[2447] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 7.41 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$), 4.22 (3H, m), 3.79 (2H, m), 3.73 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.46 (2H, m), 3.46 (1H, dd, $J=3.6, 9.0\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.24 (1H, dd, $J=15.6, 7.6\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.5, 7.3\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.72 (1H, m)。

[2448] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 159.8, 158.2, 156.4, 130.2, 130.1, 128.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.5, 128.3, 117.6, 117.4, 116.7, 72.4, 66.3, 50.1, 49.8, 39.8, 32, 31.5, 31, 29.4。

[2449] 实施例252: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基) 乙酰胺

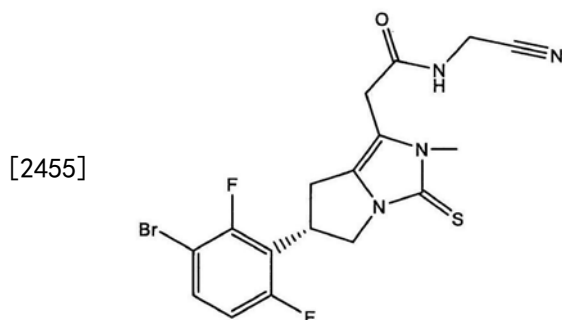


[2451] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸(实施例12) 制备且分离为黄色粉末。

[2452] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 5.09 (0.6H, m), 4.65 (0.4H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=9.7, 11.2\text{Hz}$), 3.91 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.80 (1H, dd, $J=7.7, 11.6\text{Hz}$), 3.71 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.34 (3H, m), 3.26 (1H, m), 2.93 (1.8H, m), 2.84 (1H, m), 2.74 (1.2H, s), 2.25–2.04 (1H, m), 1.90–1.72 (1H, m)。

[2453] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.2, 167.6, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 156.2, 156.2, 155.9, 155.8, 132.5, 132.4, 128.3, 128.1, 118.9, 118.8, 118.6, 116.5, 116.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 69.4, 69.3, 69.3, 69.2, 67.1, 67, 56.5, 56.5, 53, 49.5, 34.8, 31.5, 31.5, 31.2, 29.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 27.6。

[2454] 实施例253: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺

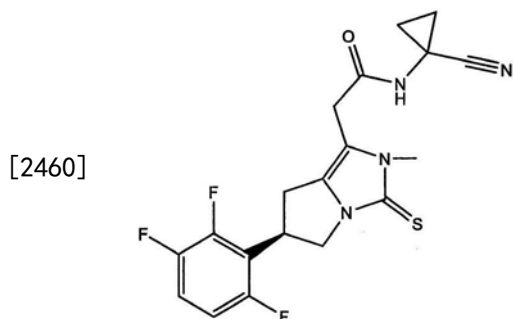


[2456] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(实施例12)制备且分离为奶油色粉末。

[2457] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.78 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=9.7, 11.2\text{Hz}$), 4.16 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.55 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$)。

[2458] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.6, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.5, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.9, 118.6, 118.5, 118.4, 117.5, 115.5, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 49.5, 34.8, 31.4, 30.8, 29.1, 27.3。

[2459] 实施例254: (R)-N-(1-氰基环丙基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺



[2461] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

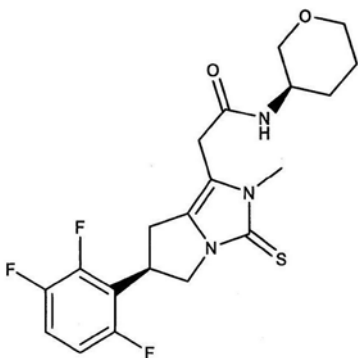
[2462] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 9.03 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.43 (1H,

quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=9.5, 11.3\text{Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.48 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.30 (1H, dd, $J=9.2, 11.9\text{Hz}$), 2.92 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 1.48 (2H, m), 1.14 (2H, m)。

[2463] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.3, 156.9, 156.5, 155.3, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 128.8, 120.6, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 115.5, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 34.7, 31.4, 30.8, 29.1, 19.9, 15.6, 15.6。

[2464] 实施例255: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[2465]



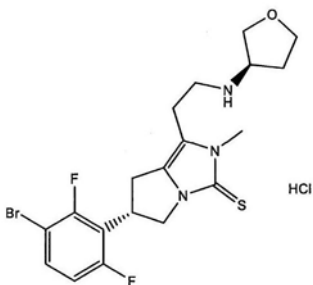
[2466] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为白色粉末。

[2467] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.12 (1H, br d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.6\text{Hz}$), 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=9.6, 11.3\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.72-3.59 (3H, m), 3.45 (2H, s), 3.39 (3H, s), 3.36 (1H, m), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 3.12 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 1.80 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.46 (2H, m)。

[2468] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.3, 157, 156.9, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.3, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 111.9, 111.8, 70.1, 67, 49.4, 45.1, 34.7, 31.5, 31.2, 29.1, 28.5, 23.8。

[2469] 实施例256: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-1-(2-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[2470]



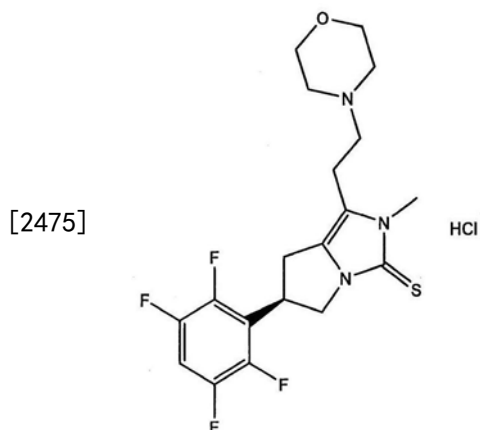
[2471] 化合物以类似于实施例35的方式从1-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺(实施例234)制备且分离为浅奶油色粉末。

[2472] ^1H NMR (DMSO-d_6): 9.20 (2H, m), 7.74 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=$

8.7Hz), 4.22 (1H, dd, J=9.5, 11.1Hz), 3.91 (2H, m), 3.84 (1H, s br), 3.80 (1H, dd, J=8.1, 11.4Hz), 3.75 (1H, dd, J=6.0, 10.2Hz), 3.64 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.40 (1H, dd, J=9.6, 15.9Hz), 3.13 (2H, br s), 3.00 (1H, dd, J=15.7, 8.4Hz), 2.94 (2H, t, J=7.6Hz), 2.20 (1H, m), 2.03 (1H, m)。

[2473] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.6, 156.6, 156, 155.9, 132.6, 132.5, 128.5, 118.5, 118.4, 118.3, 116.5, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 104.1, 104.1, 104, 104, 68.9, 66.4, 57.5, 49.4, 43.5, 34.9, 31.4, 29.2, 28.9, 21.1。

[2474] 实施例257: (R)-2-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

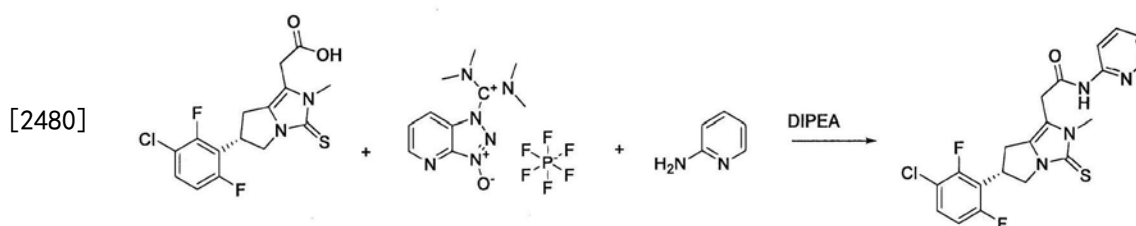


[2476] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮(实施例242)制备且分离为浅黄色粉末。

[2477] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.61 (1H, br s), 7.88 (1H, m), 4.51 (1H, quin, J=8.4Hz), 4.24 (1H, dd, J=11.3, 9.5Hz), 3.97 (2H, br d, J=11.7Hz), 3.85 (1H, dd, J=7.7, 11.7Hz), 3.82 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.47 (2H, m), 3.43 (1H, dd, J=15.6, 8.6Hz), 3.30 (2H, m), 3.13-2.98 (5H, m)。

[2478] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 156.7, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 127.9, 120.4, 120.3, 120.2, 116.6, 105.9, 105.8, 105.6, 63.1, 52.9, 50.8, 49.3, 34.9, 31.4, 29.2, 18.6。

[2479] 实施例258: (S)-2-氨基-3-(2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰氨基)丙酸



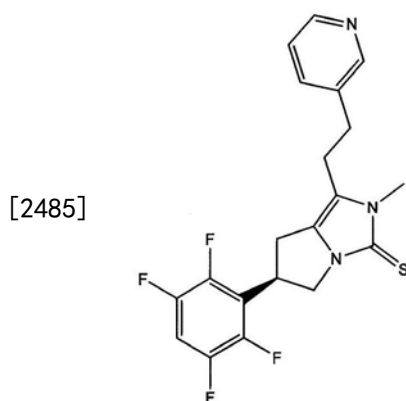
[2481] 向吡啶-2-胺(28.9mg, 0.307mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(0.93mL)中的溶液中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.10mL, 0.557mmol)。将反应混合物在冰浴中冷却且一次性添加

1-(双(二甲基氨基)亚甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(V) (HATU) (117mg, 0.307mmol) 和 (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸 (100mg, 0.279mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌2h。接着将反应混合物转移至分液漏斗, 用30mL水以及40mL乙酸乙酯稀释。将水层用40mL乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤且蒸发至干。色谱法得到灰白色固体状 (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基) 乙酰胺。产率: 31mg, 25%。

[2482] ¹H NMR (DMSO-d₆): 10.76 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J=4.8, 1.0Hz), 8.04 (1H, br d, J=8.1Hz), 7.78 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=7.0, 5.2Hz), 4.46 (1H, quin, J=8.5Hz), 4.24 (1H, dd, J=9.7, 11.1Hz), 3.81 (1H, dd, J=7.9, 11.7Hz), 3.79 (2H, m), 3.44 (3H, m), 3.31 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=16.0, 8.1Hz)。

[2483] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 167.7, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.4, 154.9, 154.9, 151.7, 148, 138.2, 129.7, 129.6, 128.8, 119.6, 118.8, 118.7, 118.5, 116, 116, 116, 115.9, 115.9, 115.9, 115.8, 113.5, 113.2, 113.2, 113.1, 113, 49.5, 34.7, 31.9, 31.6, 29.2。

[2484] 实施例259: (R)-2-甲基-1-(2-(吡啶-3-基) 乙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-6,7-二氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3(5H)-硫酮



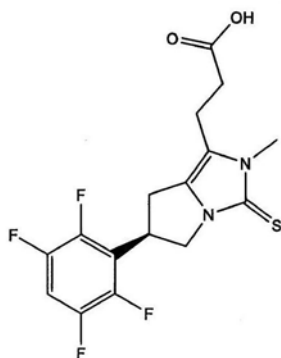
[2486] 化合物以类似于实施例229的步骤1的方式从 (4R)-2-(3-(吡啶-3-基) 丙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (实施例212, 步骤3) 制备且分离为灰白色粉末。

[2487] ¹H NMR (DMSO-d₆): 8.42 (1H, d, J=1.8Hz), 8.38 (1H, dd, J=4.7, 1.5Hz), 7.84 (1H, m), 7.62 (1H, dt, J=7.8, 1.8Hz), 7.28 (1H, dd, J=7.7, 4.8Hz), 4.38 (1H, quin, J=8.4Hz), 4.19 (1H, br dd, J=11.4, 9.2Hz), 3.79 (1H, dd, J=11.7, 7.4Hz), 3.45 (3H, s), 3.13 (1H, dd, J=15.7, 9.4Hz), 2.86 (4H, m), 2.67 (1H, dd, J=15.6, 7.6Hz)。

[2488] ¹³C NMR (DMSO-d₆): 156.1, 149.7, 147.4, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 145.1, 145.1, 145.1, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 143.5, 143.5, 136, 135.9, 127.1, 123.3, 120.4, 120.3, 120.2, 120.2, 105.8, 105.7, 105.5, 49.1, 34.9, 31.2, 30.1, 29.1, 25.2。

[2489] 实施例260: (R)-3-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 丙酸

[2490]



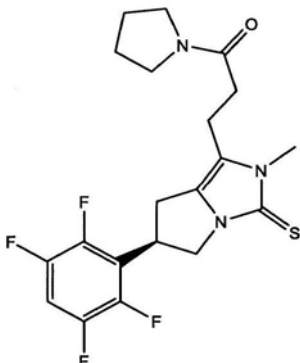
[2491] 化合物以类似于实施例229的步骤1的方式从乙醛酸乙酯以及(4R)-2-(2-(二甲氧基磷酰基)乙酰基)-4-(2,3,5,6-四氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(实施例212,步骤3)制备且分离为灰白色粉末。

[2492] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.33 (1H, br s), 7.86 (1H, m), 4.46 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.44 (3H, s), 3.38 (1H, dd, $J=9.4, 15.2\text{Hz}$), 2.99 (1H, dd, $J=15.7, 7.9\text{Hz}$), 2.73 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

[2493] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 173.4, 156, 146.4, 146.3, 146.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 126.8, 120.5, 120.4, 120.4, 120.3, 105.9, 105.7, 105.6, 49.1, 34.9, 31.4, 31.1, 29.3, 19.5。

[2494] 实施例261: (R)-3-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮

[2495]



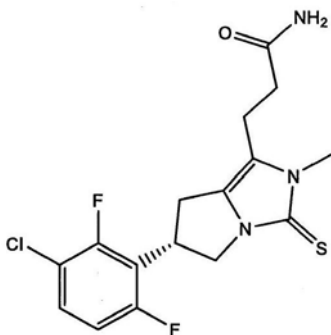
[2496] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[2497] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.86 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.45 (3H, s), 3.37 (3H, m), 3.25 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.00 (1H, br dd, $J=15.7, 7.9\text{Hz}$), 2.72 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 1.83 (2H, quin, $J=6.7\text{Hz}$), 1.74 (2H, m)。

[2498] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.9, 155.8, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 126.7, 120.9, 120.6, 120.4, 120.3, 105.8, 105.7, 105.5, 49.1, 45.7, 45.3, 34.9, 31.5, 31.1, 29.2, 25.5, 23.9, 19.3。

[2499] 实施例262: (S)-3-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺

[2500]



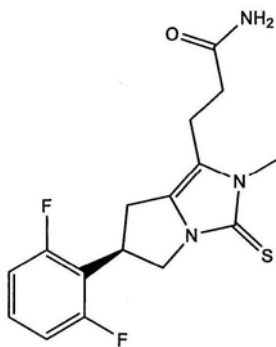
[2501] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2502] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.62 (1H, m), 7.31 (1H, br s), 7.21 (1H, m), 6.86 (1H, br s), 4.42 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=9.3, 11.1\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.44 (3H, s), 3.32 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.35 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

[2503] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 172.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.8, 155, 154.9, 129.7, 129.7, 126.8, 120.8, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.2, 34.8, 32.5, 31.1, 29.4, 19.8。

[2504] 实施例263: (R)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺

[2505]



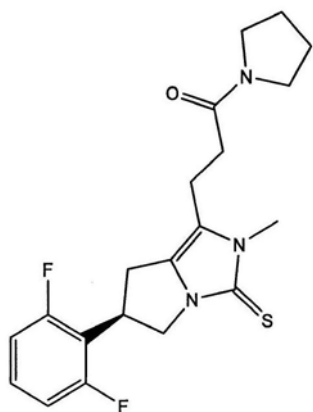
[2506] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2507] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.41 (1H, m), 7.31 (1H, br s), 7.14 (1H, m), 6.87 (1H, br s), 4.39 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=10.6, 9.9\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.3, 8.4\text{Hz}$), 3.44 (3H, s), 3.31 (1H, br dd, $J=15.5, 9.3\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.6, 8.7\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.36 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

[2508] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 172.9, 161.6, 161.6, 160, 159.9, 155.8, 129.8, 129.8, 129.7, 126.9, 120.8, 116.6, 116.5, 116.3, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 49.2, 34.5, 32.5, 31.1, 29.6, 19.8。

[2509] 实施例264: (R)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮

[2510]



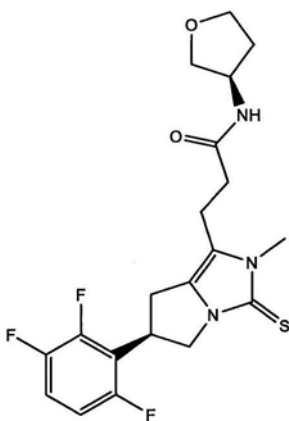
[2511] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2512] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.41 (1H, m), 7.14 (2H, m), 4.38 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.19 (1H, m), 3.75 (1H, dd, $J=11.2, 8.4\text{Hz}$), 3.45 (3H, s), 3.37 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.25 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J=15.6, 8.7\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.83 (2H, m), 1.74 (2H, m)。

[2513] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.9, 161.6, 161.6, 160, 159.9, 155.8, 129.8, 129.7, 129.7, 127, 120.9, 116.6, 116.5, 116.3, 112.2, 112.2, 112.1, 49.2, 45.7, 45.3, 34.4, 31.5, 31.1, 29.4, 25.5, 23.9, 19.3。

[2514] 实施例265: 3-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)丙酰胺

[2515]



[2516] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为米色粉末。

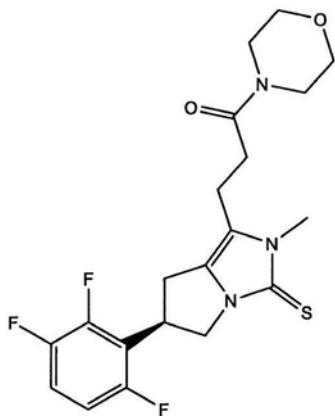
[2517] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.09 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.5\text{Hz}$), 4.40 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=9.4, 11.5\text{Hz}$), 4.19 (1H, m), 3.78 (1H, dd, $J=11.4, 7.9\text{Hz}$), 3.74-3.66 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.38 (1H, dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$), 3.33 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.37 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$),

2.03 (1H, m), 1.62 (1H, m)。

[2518] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.5, 156.9, 156.9, 155.9, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 126.8, 120.6, 119, 118.9, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 72.4, 66.2, 49.5, 49.1, 34.7, 32.6, 32.1, 31.1, 29.5, 19.9。

[2519] 实施例266: (R)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代丙-1-酮

[2520]



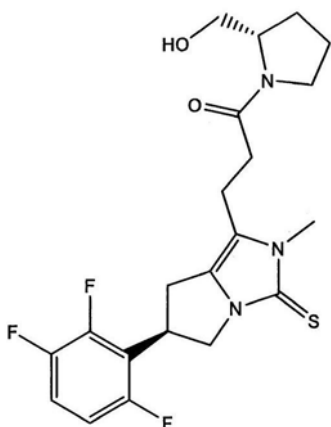
[2521] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2522] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.48 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.40 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=9.4, 11.3\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.51 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.38 (1H, m), 2.98 (1H, dd, $J=15.6, 8.4\text{Hz}$), 2.72 (2H, m), 2.63 (2H, m)。

[2523] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.6, 157, 156.9, 155.8, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.8, 126.8, 120.8, 118.9, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 66.1, 66, 49.1, 45.1, 41.5, 34.8, 31.1, 29.7, 29.3, 19.6。

[2524] 实施例267: 1-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-3-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

[2525]



[2526] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

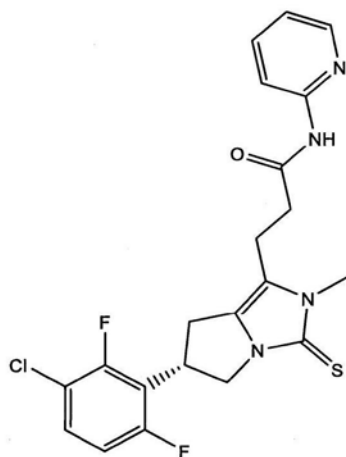
基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为白色粉末。

[2527] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.5\text{Hz}$), 4.92 (0.35H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.72 (0.65H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.40 (1H, m), 4.20 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.90 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.46 (0.65H, m), 3.45 (3H, s), 3.42-3.27 (3H, m), 3.26-3.15 (1.35H, m), 2.97 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.68-2.51 (2H, m), 1.94-1.68 (4H, m)。

[2528] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.6, 169.6, 156.9, 156.9, 155.8, 155.8, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 147.5, 147.5, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 126.8, 126.8, 120.9, 120.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.7, 62.6, 61, 58.6, 58.5, 49.1, 46.5, 45.3, 34.8, 31.6, 31.3, 31.1, 29.3, 26.6, 23.3, 21.3, 19.2。

[2529] 实施例268: (S)-3-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)丙酰胺

[2530]



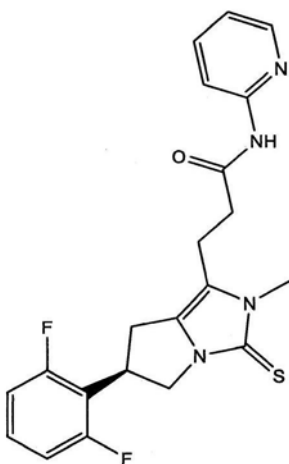
[2531] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-3-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸制备且分离为灰白色固体。

[2532] ^1H NMR (DMSO-d_6): 10.54 (1H, s), 8.27 (1H, ddd, $J=0.7, 1.8, 4.8\text{Hz}$), 8.01 (1H, br d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.75 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.08 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0\text{Hz}$), 4.38 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.4, 9.4\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 7.6\text{Hz}$), 3.47 (3H, s), 3.33 (1H, dd, $J=15.8, 9.5\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.6, 7.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, m), 2.69 (2H, m)。

[2533] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.8, 160, 160, 158.4, 158.3, 156.5, 156.4, 155.9, 154.8, 154.8, 151.8, 147.6, 138.4, 129.6, 129.6, 127.1, 120.3, 119.3, 118.9, 118.8, 118.7, 116, 116, 115.9, 115.9, 113.4, 113.1, 113.1, 113, 113, 49.3, 34.7, 33.8, 31.1, 29.4, 21.6, 19.7。

[2534] 实施例269: (R)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)丙酰胺

[2535]



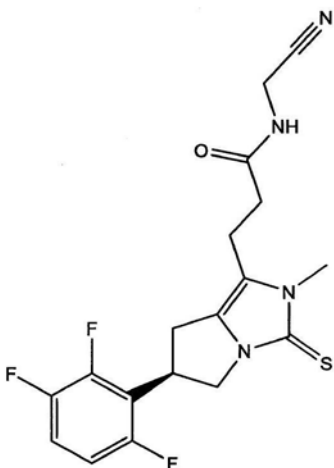
[2536] 化合物以类似于实施例168的方式从(R)-3-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸制备且分离为灰白色固体。

[2537] ^1H NMR (DMSO-d_6): 10.52 (1H, s), 8.28 (1H, ddd, $J=0.9, 1.9, 4.9\text{Hz}$), 8.03 (1H, br d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.75 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.09 (1H, ddd, $J=1.0, 4.9, 7.4\text{Hz}$), 7.06 (2H, m), 4.36 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=9.7, 11.3\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 8.0\text{Hz}$), 3.48 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J=15.6, 9.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.7, 8.4\text{Hz}$), 2.82 (2H, m), 2.70 (2H, m)。

[2538] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.8, 161.5, 161.4, 159.9, 159.8, 155.9, 151.9, 147.8, 138.2, 129.7, 129.7, 129.6, 127.2, 120.3, 119.3, 116.6, 113.3, 112.1, 112.1, 112, 112, 49.4, 34.3, 33.8, 31.1, 29.6, 19.7。

[2539] 实施例270: (R)-N-(氰基甲基)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺

[2540]



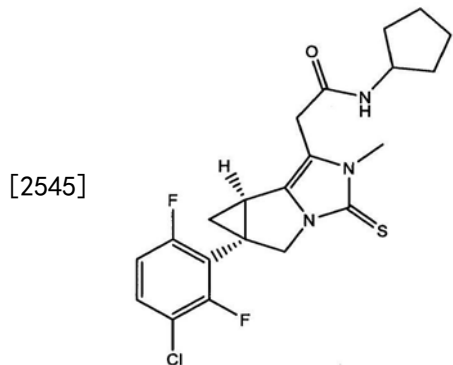
[2541] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸制备且分离为奶油色粉末。

[2542] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.60 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, m), 7.17 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 4.41 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.19 (1H, dd, $J=9.7, 11.3\text{Hz}$), 4.11 (2H, m), 3.77 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.44 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J=9.2, 15.5\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

[2543] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 171.5, 156.9, 156.9, 156, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9,

147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 127, 120.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 117.6, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 111.9, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.7, 49.2, 34.7, 32.4, 31.1, 29.3, 27, 19.6。

[2544] 实施例271: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

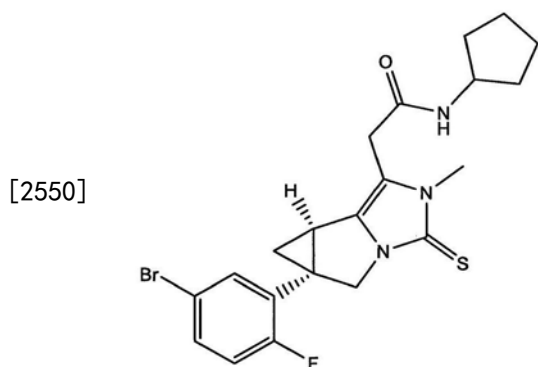


[2546] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2547] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.12 (1H, br d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, td, $J=8.6, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, td, $J=1.0, 9.0\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.00 (1H, sxt, $J=6.8\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.78 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.80 (2H, m), 1.69 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 1.63 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.25 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$)。

[2548] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.1, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.7, 156.2, 156.1, 130.5, 130.3, 130.2, 117.1, 116.9, 116.8, 116.7, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 52.2, 50.5, 32.2, 32.2, 31.4, 31.2, 25.6, 23.4, 21.7, 21.3。

[2549] 实施例272: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺



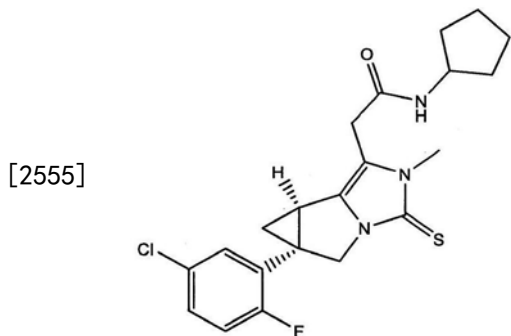
[2551] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2552] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.10 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=2.5, 6.7\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=6.5, 4.4, 2.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.00 (1H, sxt, $J=6.8\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J=8.4$,

4.1Hz), 1.81 (2H,m), 1.70 (1H,dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.63 (2H,m), 1.51 (2H,m), 1.39 (2H,m), 1.13 (1H,t, J=4.8Hz)。

[2553] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.1, 161.8, 160.1, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 130.9, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.3, 116.2, 116.2, 52.4, 50.5, 32.2, 32.2, 31.5, 31.4, 31.2, 23.4, 22.1, 20.7。

[2554] 实施例273: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺

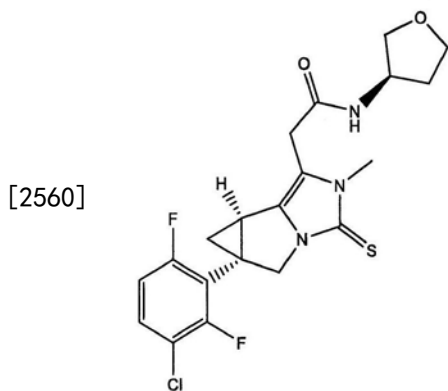


[2556] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2557] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1H,d, J=7.2Hz), 7.46 (1H,dd, J=6.5, 2.7Hz), 7.43 (1H,ddd, J=8.7, 4.3, 2.6Hz), 7.30 (1H,dd, J=9.9, 8.9Hz), 4.14 (1H,d, J=12.0Hz), 4.00 (1H,sxt, J=6.8Hz), 3.85 (1H,d, J=12.0Hz), 3.47 (2H,d, J=5.6Hz), 3.35 (3H,s), 2.87 (1H,dd, J=8.3, 4.2Hz), 1.81 (2H,m), 1.70 (1H,dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.63 (2H,m), 1.51 (2H,m), 1.39 (2H,dq, J=12.9, 6.4Hz), 1.13 (1H,t, J=4.8Hz)。

[2558] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.1, 161.3, 159.6, 156.8, 130.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 117.6, 117.4, 116.3, 52.4, 50.6, 32.2, 32.2, 31.5, 31.4, 31.2, 23.4, 22.1, 20.8。

[2559] 实施例274: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺



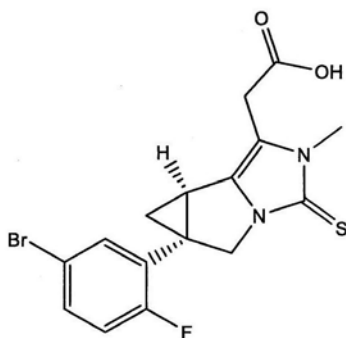
[2561] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2562] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.42 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.64 (1H, td, $J=8.6, 5.8\text{Hz}$) , 7.21 (1H, dt, $J=1.0, 9.1\text{Hz}$) , 4.25 (1H, m) , 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.79 (2H, m) , 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$) , 3.68 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.50 (2H, m) , 3.48 (1H, dd, $J=3.6, 8.9\text{Hz}$) , 3.35 (3H, s) , 2.78 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$) , 2.09 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$) , 1.73 (1H, m) , 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.6\text{Hz}$) , 1.26 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$) 。

[2563] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.8, 156.2, 156.1, 130.6, 130.3, 130.2, 117.1, 116.9, 116.8, 116.5, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 72.3, 66.3, 52.2, 49.8, 32.1, 31.5, 31, 25.6, 21.7, 21.2。

[2564] 实施例275: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[2565]



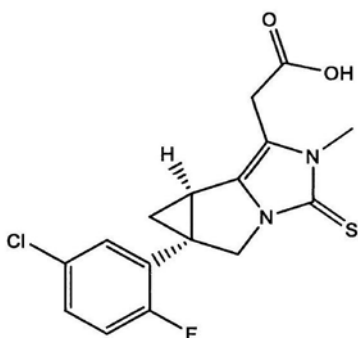
[2566] 化合物以类似于实施例229的方式从(1S, 5R)-1-(5-溴-2-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯制备且分离为米色固体。

[2567] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 12.79 (1H, br s) , 7.58 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$) , 7.56 (1H, m) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$) , 4.16 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.73 (2H, m) , 3.35 (3H, s) , 2.97 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$) , 1.70 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$) , 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[2568] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 170.9, 161.8, 160.2, 157.1, 133, 133, 132.4, 132.3, 131.2, 129.1, 129, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 115.2, 52.5, 52.5, 31.5, 31.4, 29.7, 22.1, 20.5。

[2569] 实施例276: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[2570]



[2571] 化合物以类似于实施例229的方式从(1S, 5R)-1-(5-氯-2-氟苯基)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯制备且分离为米色固体。

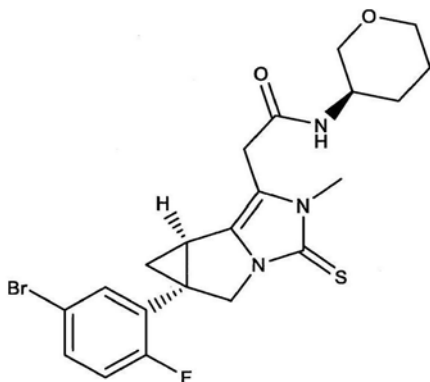
[2572] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 12.77 (1H, m) , 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$) , 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$) , 7.30 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$) , 4.16 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.87 (1H, d, $J=$

12.0Hz), 3.73 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 1.70 (1H, dd, J=8.4, 5.4Hz), 1.13 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2573] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 170.9, 161.3, 159.6, 157.1, 131.2, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 115.2, 52.4, 52.4, 31.6, 31.4, 29.7, 22.1, 20.6。

[2574] 实施例277: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[2575]



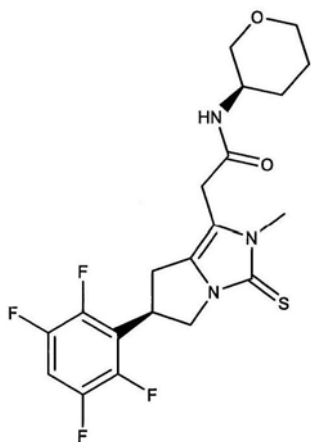
[2576] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[2577] ^1H NMR (DMSO_{d6}): 8.15 (1H, br d, J=7.3Hz), 7.58 (1H, dd, J=6.7, 2.6Hz), 7.56 (1H, ddd, J=2.5, 4.5, 8.5Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.8, 10.1Hz), 4.14 (1H, d, J=12.0Hz), 3.85 (1H, d, J=12.2Hz), 3.73-3.67 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.34 (3H, s), 2.88 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz), 1.83 (1H, m), 1.70 (1H, dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.69 (1H, m), 1.49 (2H, m), 1.12 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2578] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 167.4, 161.8, 160.1, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 130.9, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 70.1, 67, 52.4, 45.2, 31.5, 31.4, 31.1, 28.6, 23.9, 22.1, 20.7。

[2579] 实施例278: 2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[2580]



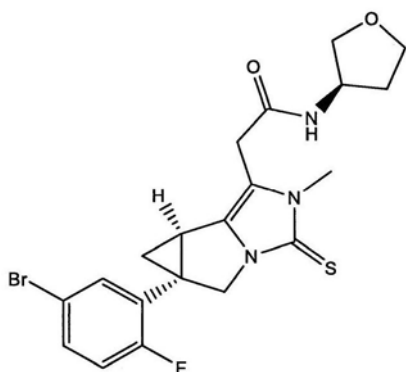
[2581] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色粉末。

[2582] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.13 (1H, br d, $J=7.3\text{Hz}$) , 7.85 (1H, m) , 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.24 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$) , 3.84 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$) , 3.72-3.59 (3H, m) , 3.45 (2H, s) , 3.40 (3H, s) , 3.36 (1H, m) , 3.30 (1H, dd, $J=9.4, 16.0\text{Hz}$) , 3.12 (1H, m) , 2.92 (1H, dd, $J=15.9, 7.8\text{Hz}$) , 1.80 (1H, m) , 1.66 (1H, m) , 1.46 (2H, m) 。

[2583] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.3, 156.2, 146.4, 146.3, 146.3, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 144.9, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 144.6, 143.8, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.5, 120.4, 120.3, 116.5, 105.9, 105.7, 105.6, 70.1, 67, 49.4, 45.1, 34.9, 31.5, 31.2, 29.1, 28.5, 23.8。

[2584] 实施例279: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2585]



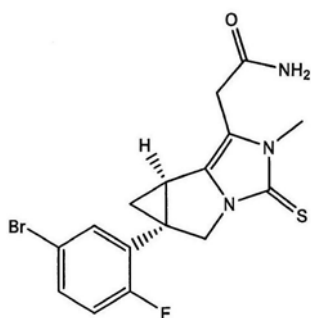
[2586] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2587] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.40 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.58 (1H, dd, $J=6.6, 2.5\text{Hz}$) , 7.56 (1H, ddd, $J=8.6, 4.5, 2.6\text{Hz}$) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$) , 4.26 (1H, m) , 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.79 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$) , 3.68 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.56-3.45 (3H, m) , 3.35 (3H, s) , 2.88 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$) , 2.10 (1H, m) , 1.74 (1H, m) , 1.70 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$) , 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[2588] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.7, 161.8, 160.1, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 131, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 116.1, 72.3, 66.3, 52.4, 49.8, 32.1, 31.5, 31.4, 31, 22.1, 20.7。

[2589] 实施例280: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[2590]

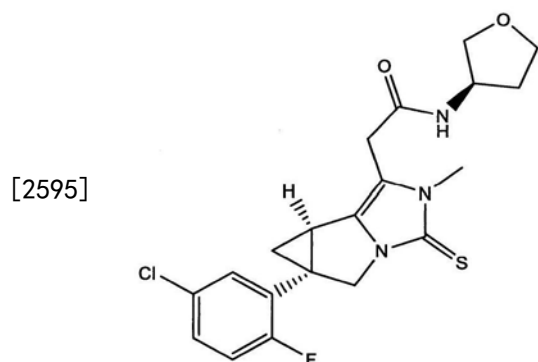


[2591] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2592] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.7, 4.4, 2.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, br s), 7.24 (1H, dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, br s), 4.14 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.49 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.17 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2593] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170, 161.8, 160.1, 156.8, 133, 133, 132.3, 132.3, 131.1, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 52.5, 52.4, 31.5, 31.4, 30.9, 22.1, 20.6。

[2594] 实施例281: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

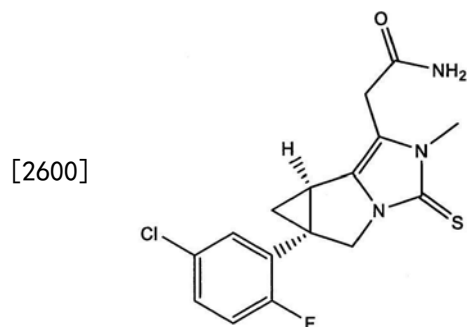


[2596] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2597] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.41 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.9, 9.8\text{Hz}$), 4.26 (1H, m), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 3.68 (1H, m), 3.56-3.46 (3H, m), 3.35 (3H, s), 2.88 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.10 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$), 1.74 (1H, m), 1.70 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2598] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 161.3, 159.6, 156.8, 131, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.1, 72.3, 66.3, 52.4, 49.8, 32.1, 31.6, 31.5, 31, 22.1, 20.7。

[2599] 实施例282: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

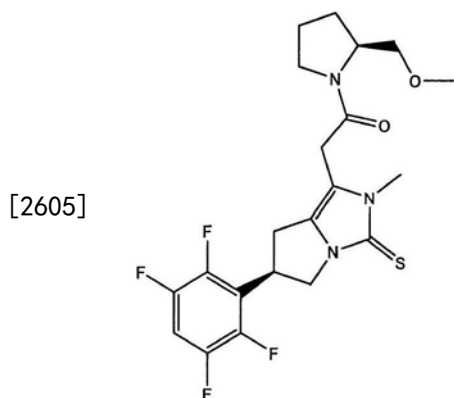


[2601] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2602] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.53 (1H, br s), 7.48 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.6\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.8, 9.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, br s), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.49 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$), 1.17 (1H, m)。

[2603] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170, 161.3, 159.6, 156.8, 131.1, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.2, 52.4, 31.5, 31.4, 30.9, 22.1, 20.6。

[2604] 实施例283: 1-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮



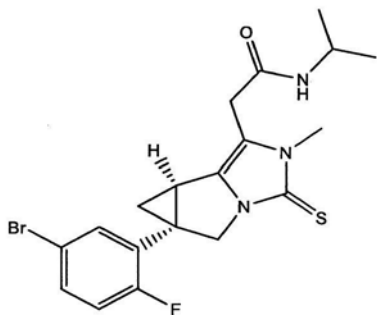
[2606] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色粉末。

[2607] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.86 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.29-4.18 (1.35H, m), 4.04 (0.65H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.79 (0.65H, m), 3.66 (1.35H, s), 3.54-3.41 (1.65H, m), 3.40 (1H, m), 3.37, 3.36 (3H, 2s), 3.32-3.23 (3.4H, m), 3.22 (1.95H, s), 2.91 (1H, m), 2.0-1.73 (4H, m)。

[2608] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 166.6, 156.3, 156.1, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 128.1, 128, 120.5, 120.4, 120.3, 116.8, 116.3, 105.9, 105.7, 105.6, 73.8, 71.6, 58.5, 58.3, 56.3, 56.2, 49.4, 46.8, 45.4, 34.9, 31.5, 30.6, 29.8, 29, 29, 28.2, 27.1, 23.5, 21.5。

[2609] 实施例284: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

[2610]



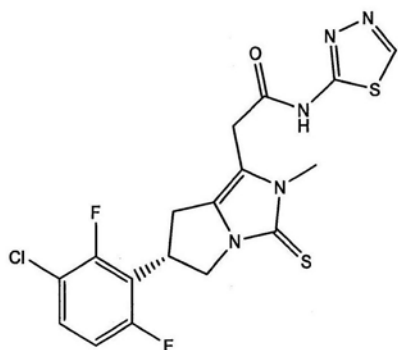
[2611] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2612] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.01 (1H, br d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J=2.6, 4.5, 8.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.9\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.90-3.80 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.88 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.70 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 1.07 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

[2613] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.7, 161.8, 160.1, 156.8, 133.1, 133, 132.3, 132.3, 130.9, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.3, 116.2, 116.2, 52.4, 52.4, 40.7, 31.5, 31.4, 31.2, 22.3, 22.3, 22, 20.7。

[2614] 实施例285: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺

[2615]



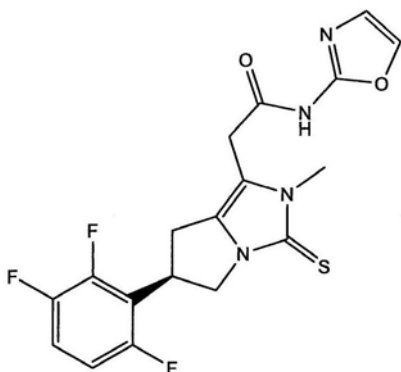
[2616] 化合物以类似于实施例258的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[2617] ^1H NMR (DMSO-d_6): 9.17 (1H, s), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=11.4, 9.5\text{Hz}$), 3.90 (2H, m), 3.82 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J=16.0, 8.1\text{Hz}$)。

[2618] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 160.2, 160.1, 158.7, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 154.9, 154.9, 148.9, 129.7, 129.7, 129.3, 118.8, 118.6, 118.5, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 114.7, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.6, 34.7, 31.6, 30.9, 29.1。

[2619] 实施例286: (R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺

[2620]



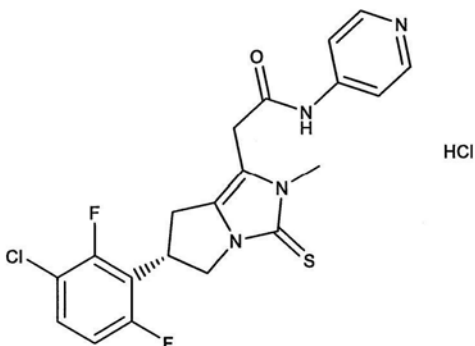
[2621] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[2622] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.45 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.10 (1H, s), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=9.6, 11.2\text{Hz}$), 3.83 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.79 (2H, br s), 3.41 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$)。

[2623] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.7, 157, 156.9, 156.5, 155.3, 155.3, 155.3, 153, 149.1, 149, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 136.2, 129.1, 126.7, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 115.1, 112, 112, 112, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 34.7, 31.6, 31.4, 29.1。

[2624] 实施例287: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基) 乙酰胺盐酸盐

[2625]



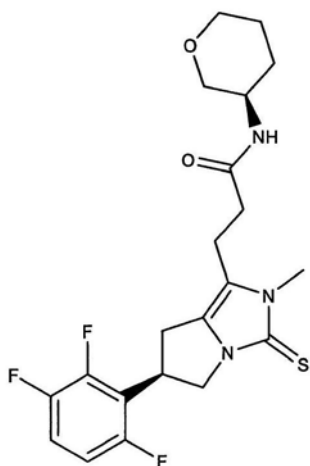
[2626] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸制备且分离为灰白色固体。

[2627] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.16 (1H, s), 8.71 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.13 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 4.46 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=9.6, 11.3\text{Hz}$), 3.97 (2H, m), 3.83 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.45 (3H, s), 3.37 (1H, dd, $J=9.3, 16.0\text{Hz}$), 2.95 (1H, dd, $J=16.0, 7.9\text{Hz}$)。

[2628] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.6, 156.5, 154.9, 154.9, 152.6, 142.6, 129.7, 129.7, 129.4, 118.8, 118.7, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.7, 114.4, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.6, 34.7, 32.5, 31.7, 29.3。

[2629] 实施例288: 3-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基) 丙酰胺

[2630]



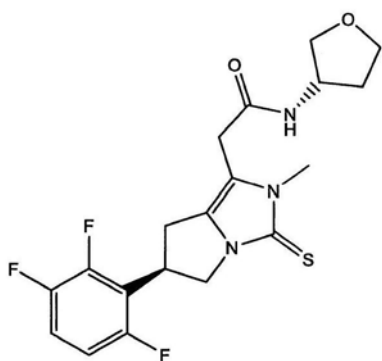
[2631] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酸制备且分离为灰白色固体。

[2632] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.82 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.40 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=11.2, 9.3\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.66-3.58 (3H, m), 3.44 (3H, m), 3.34 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.38 (2H, m), 1.74 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.40 (2H, m)。

[2633] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.3, 156.9, 156.9, 156.9, 155.9, 155.5, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 126.8, 120.6, 118.9, 118.9, 118.8, 118.7, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 70.2, 67, 49.1, 44.8, 34.8, 32.6, 31.1, 29.5, 28.6, 23.8, 19.9。

[2634] 实施例289: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2635]



[2636] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为白色粉末。

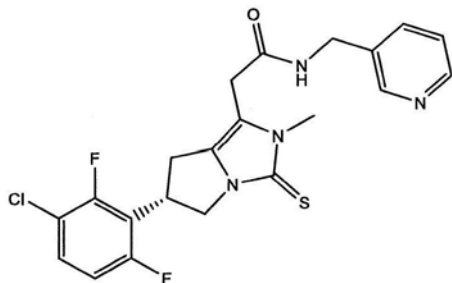
[2637] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.6\text{Hz}$), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.23 (2H, m), 3.81 (1H, dd, $J=10.9, 7.4\text{Hz}$), 3.77 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.43 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.7, 9.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[2638] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 157, 156.9, 156.9, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1,

149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.4, 118.9, 118.8, 118.7, 118.6, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 72.4, 66.3, 49.8, 49.4, 34.7, 32, 31.5, 31.1, 29.1。

[2639] 实施例290: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺

[2640]



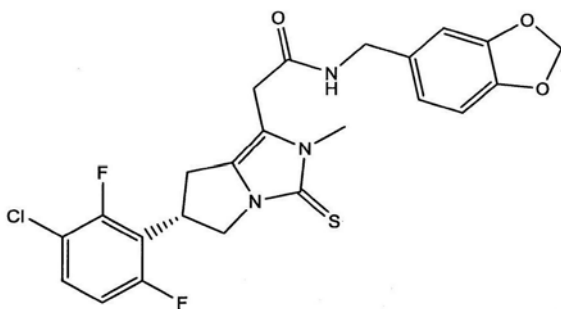
[2641] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2642] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.67 (1H, br t, $J=5.9\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, dd, $J=4.7, 1.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.31 (2H, m), 4.22 (1H, dd, $J=9.5, 11.0\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.52 (2H, m), 3.38 (3H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$)。

[2643] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.3, 154.9, 154.9, 148.4, 147.7, 135.7, 135, 129.7, 129.7, 128.5, 123.6, 118.6, 118.5, 118.4, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.4, 39.8, 34.7, 31.4, 31.2, 29.1。

[2644] 实施例291: (S)-N-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[2645]



[2646] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

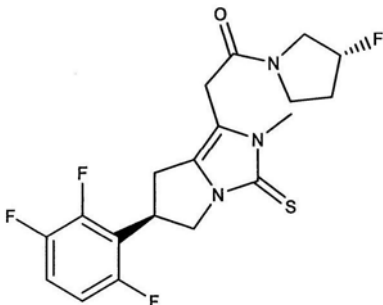
[2647] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.52 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.81 (2H, m), 6.72 (1H, m), 5.95 (2H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=9.4, 11.4\text{Hz}$), 4.17 (2H, m), 3.79 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.49 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.22 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$)。

[2648] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.3, 154.9,

154.9, 147.2, 146.1, 133, 129.7, 129.7, 128.4, 120.6, 118.6, 118.5, 118.4, 116.3, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 108.1, 108, 100.8, 49.4, 42.2, 34.7, 31.4, 31.3, 29.1。

[2649] 实施例292: 1-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮

[2650]



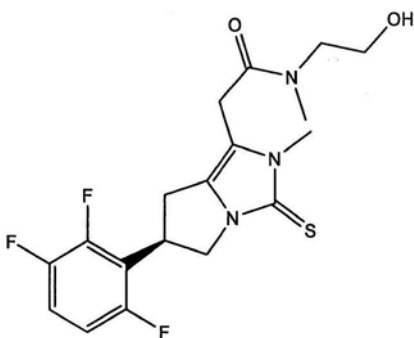
[2651] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为白色固体。

[2652] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 5.36 (1H, m t, $J=52\text{Hz}$), 4.44 (1H, m), 4.24 (1H, m), 3.87-3.52 (6H, m), 3.51-3.40 (0.5H, m), 3.37 (3H, s), 3.31-3.24 (1.5H, m), 2.88 (1H, m), 2.29-1.92 (2H, m)。

[2653] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 166.5, 156.9, 156.9, 156.3, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.3, 128.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.1, 116, 112, 111.8, 94.2, 93, 92.6, 91.4, 62.8, 54.9, 52.8, 52.6, 52.4, 52.3, 49.4, 43.8, 43.5, 34.7, 32.1, 32, 31.5, 30.5, 30.4, 30.2, 29.1, 29.1。

[2654] 实施例293: (R)-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[2655]



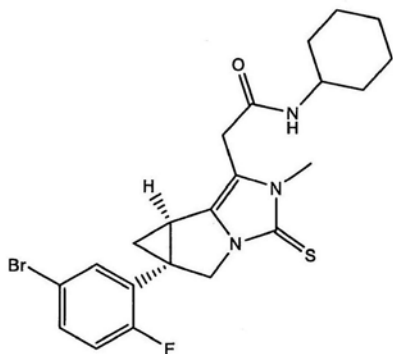
[2656] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2657] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.7\text{Hz}$), 4.93 (0.6H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.67 (0.4H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.43 (1H, m), 4.24 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.79 (1.2H, s), 3.71 (0.8H, s), 3.56 (1.2H, q, $J=5.3\text{Hz}$), 3.47 (0.8H, q, $J=5.8\text{Hz}$), 3.42 (1.2H, m), 3.35 (0.8H, m), 3.35 (3H, s), 3.32-3.21 (1H, m), 3.06 (1.2H, s), 2.88 (1H, m), 2.84 (1.8H, s)。

[2658] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.9, 157, 156.9, 156.2, 156.1, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.2, 128.1, 118.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.9, 116.6, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 58.5, 58.3, 51.4, 50, 49.4, 36.3, 34.7, 33.2, 31.5, 29.4, 29.1, 29, 29。

[2659] 实施例294: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基乙酰胺

[2660]



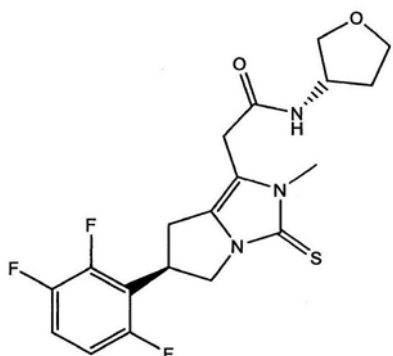
[2661] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2662] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.01 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=2.5, 8.9\text{Hz}$), 7.55 (1H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.55 (1H, m), 3.47 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.75 (2H, m), 1.70 (1H, dd, $J=5.5, 8.4\text{Hz}$), 1.67 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.21-1.08 (4H, m)。

[2663] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 161.8, 160.1, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 130.9, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.3, 116.2, 116.2, 52.4, 52.4, 47.8, 32.4, 32.3, 31.5, 31.4, 31.2, 25.2, 24.5, 22, 20.7。

[2664] 实施例295: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2665]

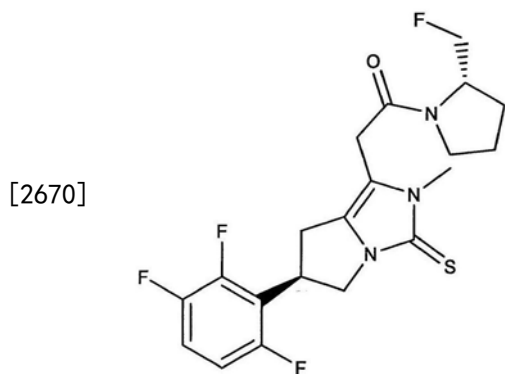


[2666] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色粉末。

[2667] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.37 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.85 (1H, m) , 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.23 (2H, m) , 3.84 (1H, dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$) , 3.78 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$) , 3.72 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$) , 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.46 (1H, dd, $J=9.0, 3.6\text{Hz}$) , 3.43 (2H, m) , 3.40 (3H, m) , 3.31 (1H, dd, $J=9.2, 15.8\text{Hz}$) , 2.93 (1H, dd, $J=16.0, 7.9\text{Hz}$) , 2.08 (1H, m) , 1.71 (1H, m) 。

[2668] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 156.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.4, 116.4, 105.9, 105.7, 105.6, 72.4, 66.3, 49.8, 49.4, 34.9, 32, 31.5, 31.1, 29.1。

[2669] 实施例296: 1-((S)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮



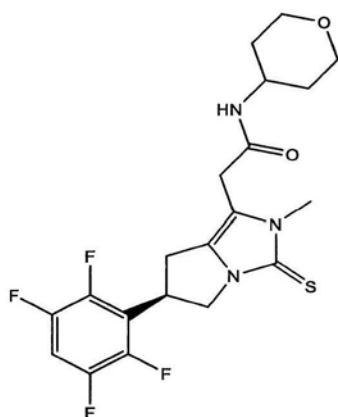
[2671] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为白色固体。

[2672] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.47 (1H, m) , 7.18 (1H, br t, $J=9.6\text{Hz}$) , 4.53-4.30 (3.25H, m) , 4.24 (1H, m) , 4.13 (0.75H, m) , 3.82 (1.25H, m) , 3.70 (1.5H, s) , 3.70 (0.25H, m) , 3.56-3.42 (1.75H, m) , 3.37, 3.36 (3H, 2s) , 3.32-3.24 (1.25H, m) , 2.89 (1H, m) , 2.05-1.77 (4H, m) 。

[2673] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.1, 167, 156.9, 156.9, 156.3, 156.2, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.3, 128.3, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.1, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 84.6, 83.5, 83.1, 82, 56.4, 56.3, 56.2, 56.1, 49.5, 46.9, 45.7, 34.8, 34.7, 31.5, 30.5, 29.7, 29.7, 29.1, 27.3, 27.3, 26.5, 26.5, 23.8, 21.5。

[2674] 实施例297: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[2675]



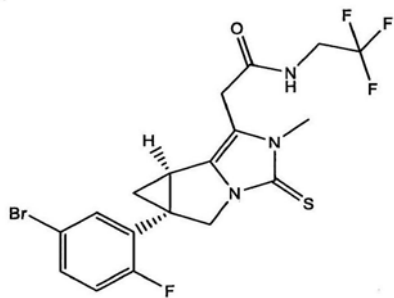
[2676] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色粉末。

[2677] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.12 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.86 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J=7.6, 11.7\text{Hz}$), 3.81 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.36-3.28 (3H, m), 2.93 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.38 (2H, m)。

[2678] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 156.2, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.5, 120.4, 120.3, 116.5, 105.9, 105.7, 105.6, 65.8, 49.4, 45.2, 34.9, 32.4, 32.4, 31.5, 31.3, 29.1。

[2679] 实施例298: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[2680]

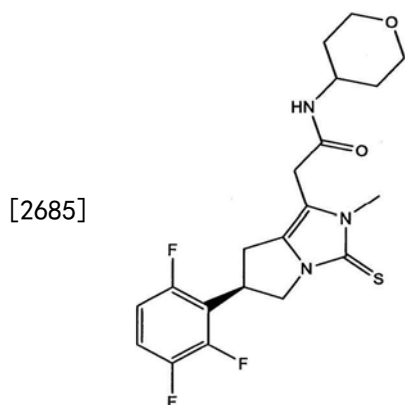


[2681] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2682] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.80 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=2.5, 6.7\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=6.5, 4.4, 2.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.95 (2H, m), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.64 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.91 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.15 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2683] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.9, 161.8, 160.1, 157.1, 133, 133, 132.4, 132.3, 131.4, 129.1, 129, 127.5, 125.6, 123.8, 121.9, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 115.3, 52.5, 52.4, 31.5, 31.3, 30.8, 22.8, 22, 20.6。

[2684] 实施例299: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

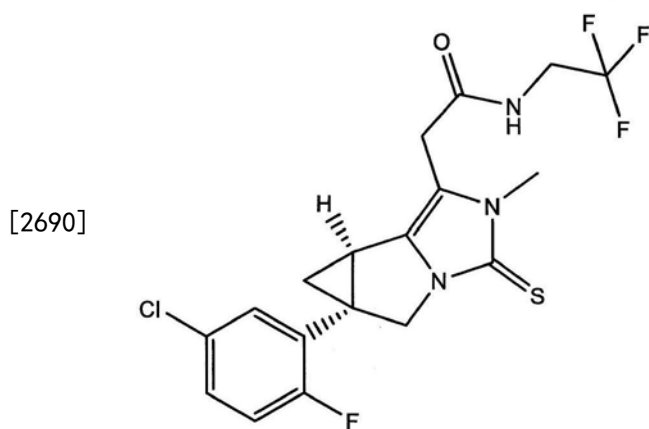


[2686] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为白色粉末。

[2687] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.12 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, br t, $J=9.6\text{Hz}$), 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=9.7, 11.3\text{Hz}$), 3.79 (3H, m), 3.75 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.33 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=9.3, 15.7\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 1.69 (2H, m d), 1.38 (2H, m q)。

[2688] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 156.9, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 128.3, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 65.8, 49.4, 45.2, 34.7, 32.4, 31.5, 31.3, 29.2。

[2689] 实施例300: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺



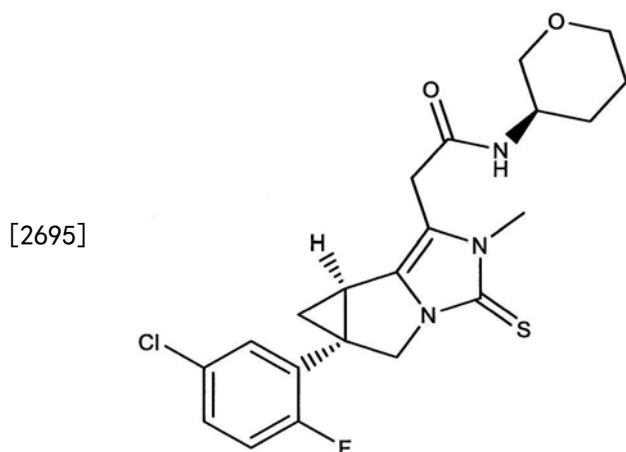
[2691] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2692] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.80 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.9, 8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.95 (2H, m), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.64 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.91 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.69

(1H, dd, J=8.4, 5.3Hz), 1.16 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2693] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 168.9, 161.3, 159.6, 157.1, 131.4, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 127.5, 125.6, 123.8, 121.9, 117.6, 117.4, 115.3, 52.4, 52.4, 39.9, 31.5, 31.3, 30.8, 22, 20.6。

[2694] 实施例301: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酰胺

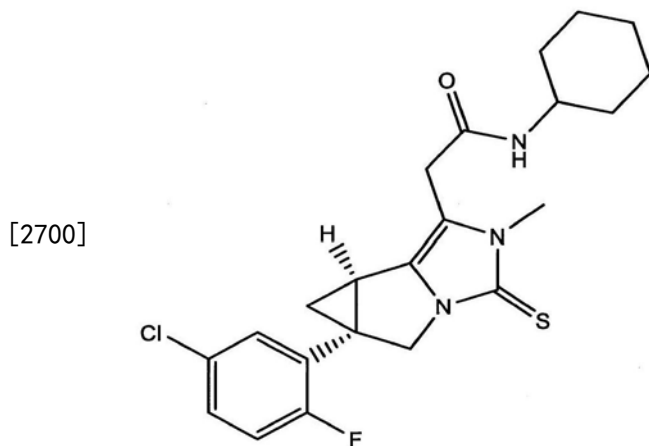


[2696] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙酸制备且分离为米色固体。

[2697] ^1H NMR (DMSO_{d6}): 8.15 (1H, d, J=7.3Hz), 7.47 (1H, dd, J=6.5, 2.6Hz), 7.43 (1H, ddd, J=8.7, 4.3, 2.8Hz), 7.30 (1H, dd, J=10.0, 8.8Hz), 4.14 (1H, d, J=12.0Hz), 3.85 (1H, d, J=12.0Hz), 3.70 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.14 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J=8.4, 4.1Hz), 1.83 (1H, m), 1.70 (1H, dd, J=5.5, 8.4Hz), 1.68 (1H, m), 1.49 (2H, m), 1.13 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2698] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 167.4, 161.3, 159.6, 156.8, 130.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.2, 70.1, 67, 52.4, 52.4, 45.2, 31.5, 31.4, 31.1, 28.6, 23.9, 22.1, 20.7。

[2699] 实施例302: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基乙酰胺



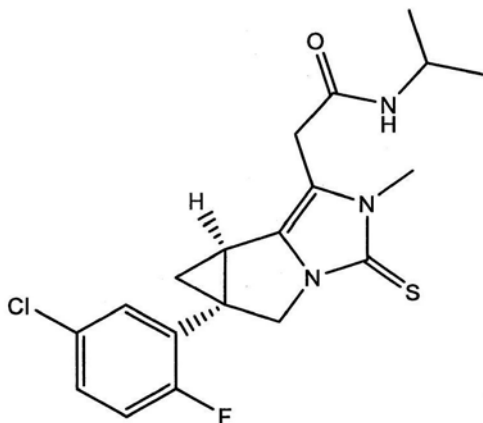
[2701] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2702] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.01 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.9, 8.9\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.55 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.88 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.75 (2H, br d, $J=11.2\text{Hz}$), 1.70 (1H, dd, $J=5.4, 8.3\text{Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.15 (4H, m)。

[2703] 166.6, 161.3, 159.6, 156.8, 130.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.3, 52.4, 52.4, 47.8, 32.4, 32.3, 31.5, 31.4, 31.2, 25.2, 24.5, 22, 20.8。

[2704] 实施例303: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-异丙基乙酰胺

[2705]



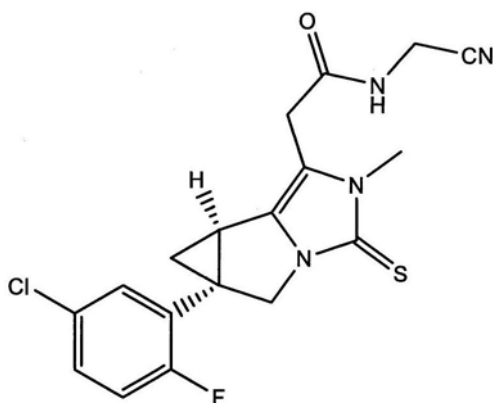
[2706] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰色固体。

[2707] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (2H, m), 3.46 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 2.88 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{Hz}$), 1.70 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.14 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 1.07 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

[2708] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.7, 161.3, 159.6, 156.8, 130.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.3, 52.4, 52.4, 40.7, 31.5, 31.4, 31.2, 22.3, 22.3, 22.1, 20.7。

[2709] 实施例304: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺

[2710]



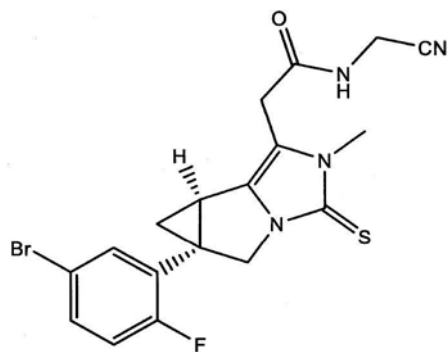
[2711] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2712] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.77 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.8, 8.9\text{Hz}$), 4.18 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.87 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.63 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.92 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.18 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2713] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.7, 161.2, 159.6, 157.1, 131.4, 130.2, 130.1, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.5, 117.4, 115.1, 52.4, 31.6, 31.3, 30.7, 27.3, 22.1, 20.6。

[2714] 实施例305: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氰基甲基)乙酰胺

[2715]



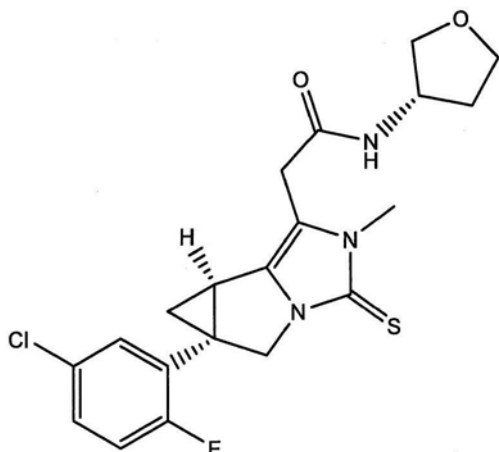
[2716] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为白色固体。

[2717] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.77 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.6, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.7, 10.2\text{Hz}$), 4.18 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.63 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.92 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.18 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2718] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.7, 161.8, 160.1, 157.1, 133, 133, 132.4, 132.3, 131.4, 129.1, 129, 118, 117.8, 117.5, 116.2, 116.2, 115.1, 52.5, 31.5, 31.3, 30.7, 27.3, 22.1, 20.6。

[2719] 实施例306: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2720]



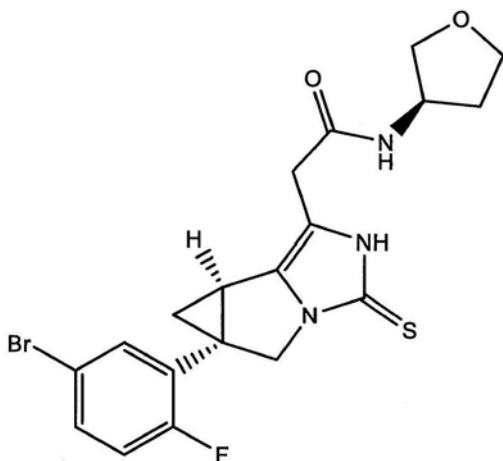
[2721] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

[2722] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.39 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=9.1, 9.9\text{Hz}$), 4.26 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=9.0, 5.9\text{Hz}$), 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, m), 3.49 (1H, dd, $J=3.6, 9.0\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.10 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$), 1.75 (1H, m), 1.70 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2723] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 161.3, 159.6, 156.8, 131, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.1, 72.4, 66.3, 52.4, 52.4, 49.8, 32, 31.5, 31.4, 31, 22.1, 20.7。

[2724] 实施例307: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2725]



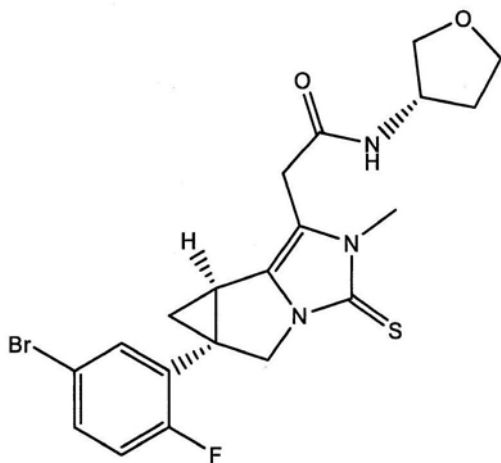
[2726] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为褐色固体。

[2727] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.66 (1H, s), 8.23 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.56 (3H, m), 7.24 (2H, dd, $J=10.1, 8.5\text{Hz}$), 4.24 (1H, m), 4.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.78 (2H, m), 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.30 (2H, m), 2.81 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.66 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2728] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 161.8, 160.1, 155.9, 133, 132.3, 132.3, 131.7, 129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 113.9, 72.4, 66.3, 51.5, 49.8, 32.2, 32, 31.2, 22.1, 20.7。

[2729] 实施例308: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2730]



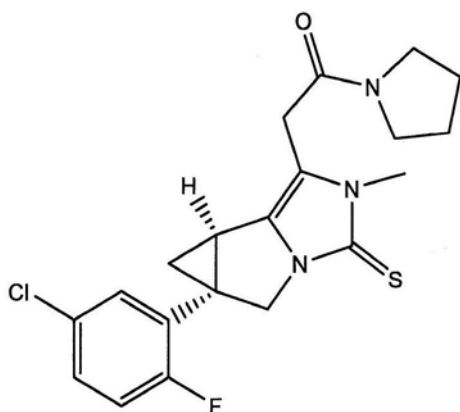
[2731] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2732] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.39 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=6.6, 2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$), 4.26 (1H, m), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.80 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, m), 3.49 (1H, dd, $J=3.7, 9.0\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 2.89 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.09 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.70 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2733] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.7, 161.8, 160.1, 156.8, 133, 133, 132.3, 132.3, 131, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 116.1, 72.4, 66.3, 52.4, 49.8, 32, 31.5, 31.4, 31, 22.1, 20.7。

[2734] 实施例309: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[2735]



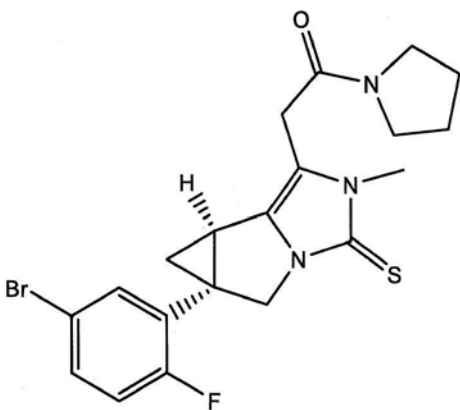
[2736] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2737] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.9, 9.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.32 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=8.2, 4.3\text{Hz}$), 1.91 (2H, quin, $J=6.7\text{Hz}$), 1.79 (2H, quin, $J=6.8\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2738] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.2, 161.3, 159.6, 156.8, 130.7, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116, 52.4, 52.4, 46.1, 45.6, 31.6, 31.5, 30.4, 25.6, 24, 22.1, 20.7。

[2739] 实施例310: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[2740]



[2741] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

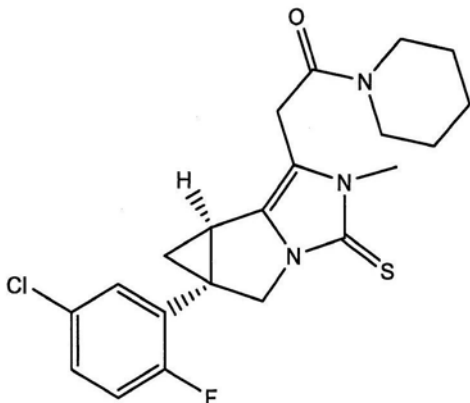
[2742] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.43 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=9.8, 8.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.53 (2H, s), 3.46 (3H, s), 3.43 (4H, m), 2.59 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.98 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.61 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 1.15 (1H, m)。

[2743] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.4, 162.7, 161.1, 158.7, 133.8, 133.8, 133, 132.9, 131.4, 129.4, 129.3, 118.2, 118.1, 117.1, 117.1, 116, 53.4, 53.4, 47.4, 46.7, 32.4, 32.3, 32.1,

26.8, 24.9, 22.6, 21.7。

[2744] 实施例311: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮

[2745]



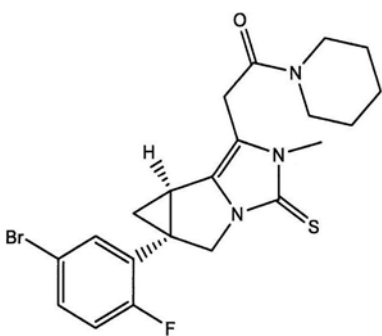
[2746] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2747] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (2H, m), 3.51-3.40 (4H, m), 3.32 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$), 1.71 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.59 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2748] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.2, 161.3, 159.6, 156.9, 130.6, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.3, 52.4, 52.4, 46.2, 42.3, 31.6, 31.5, 29.1, 26, 25.2, 23.9, 22.1, 20.7。

[2749] 实施例312: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙-1-酮

[2750]



[2751] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

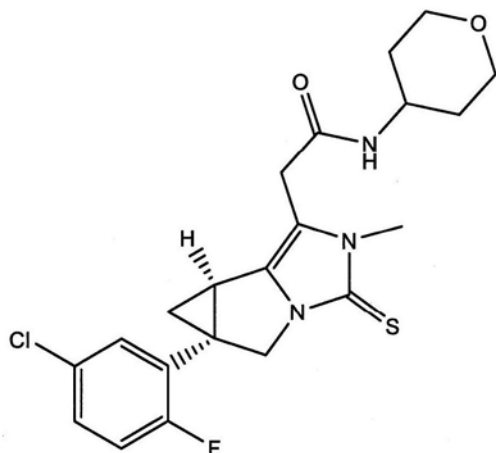
[2752] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.56 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.0, 8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (2H, m), 3.46 (4H, m), 3.32 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.71 (1H, dd, $J=8.2, 5.4\text{Hz}$), 1.59 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.11 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2753] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.2, 161.8, 160.1, 156.9, 133, 133, 132.3, 132.3, 130.6,

129.1, 129, 118, 117.8, 116.3, 116.2, 116.2, 52.4, 52.4, 46.2, 42.3, 31.5, 31.4, 29.1, 26, 25.2, 23.9, 22.1, 20.7。

[2754] 实施例313: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[2755]



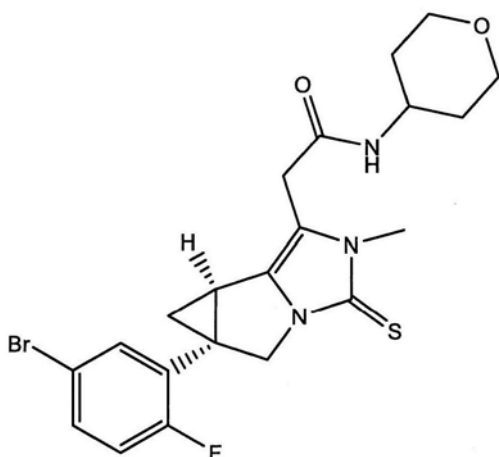
[2756] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

[2757] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.14 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.4, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.82 (2H, dt, $J=11.2, 3.1\text{Hz}$), 3.78 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.88 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.71 (3H, m), 1.41 (2H, m), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2758] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 161.3, 159.6, 156.8, 130.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.2, 65.8, 52.4, 52.4, 45.2, 32.4, 32.4, 31.5, 31.4, 31.2, 22, 21.6, 20.8。

[2759] 实施例314: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[2760]



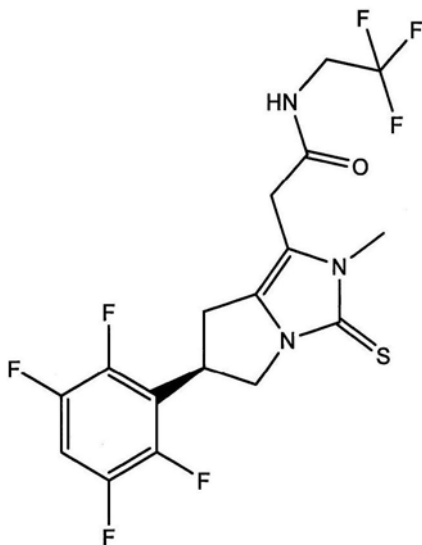
[2761] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2762] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.14 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.58 (1H, m) , 7.56 (1H, ddd, $J=6.5, 4.4, 2.2\text{Hz}$) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$) , 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.85 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$) , 3.82 (2H, m) , 3.77 (1H, m) , 3.50 (2H, m) , 3.35 (3H, s) , 3.34 (2H, m) , 2.88 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$) , 1.72 (2H, m) , 1.71 (1H, dd, $J=5.4, 8.5\text{Hz}$) , 1.41 (2H, m) , 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[2763] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.9, 161.8, 160.1, 156.8, 133.1, 133, 132.3, 132.3, 130.9, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 65.8, 52.4, 52.4, 45.2, 32.4, 32.3, 31.5, 31.4, 31.2, 22, 20.7。

[2764] 实施例315: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺

[2765]



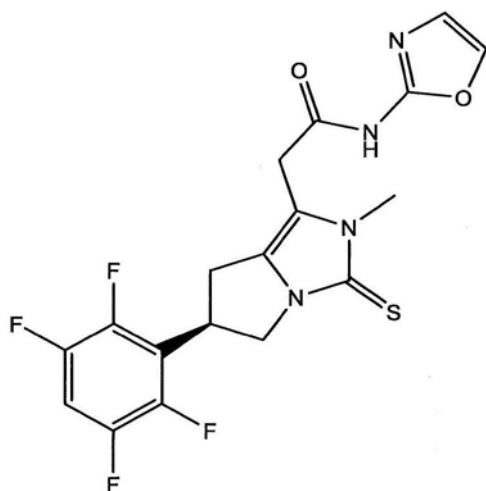
[2766] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[2767] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.77 (1H, br t, $J=6.2\text{Hz}$) , 7.85 (1H, m) , 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.25 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$) , 3.93 (2H, m) , 3.85 (1H, dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$) , 3.57 (2H, m) , 3.39 (3H, s) , 3.32 (1H, dd, $J=9.2, 16.0\text{Hz}$) , 2.93 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$) 。

[2768] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.7, 156.5, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.6, 127.5, 125.6, 123.8, 121.9, 120.4, 120.3, 120.2, 115.7, 105.9, 105.7, 105.6, 49.4, 39.5, 34.9, 31.4, 30.9, 29。

[2769] 实施例316: (R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺

[2770]



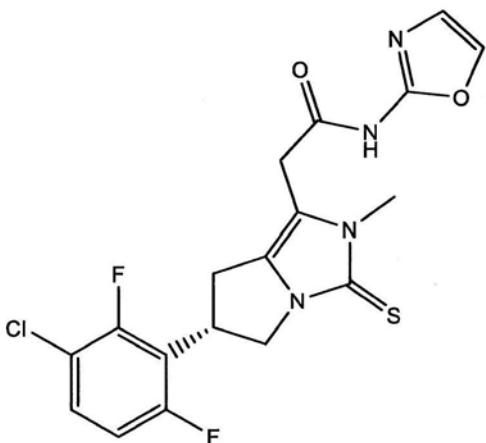
[2771] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2772] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.45 (1H, br s), 7.87 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 4.49 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.86 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.74 (2H, m), 3.41 (3H, m), 3.37 (1H, dd, $J=16.0, 8.4\text{Hz}$), 2.96 (1H, dd, $J=16.0, 7.9\text{Hz}$)。

[2773] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 156.5, 152.9, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 136.2, 128.9, 126.6, 120.4, 120.3, 120.2, 115.2, 105.9, 105.7, 105.6, 49.5, 34.8, 31.6, 31.4, 29.1, 29。

[2774] 实施例317: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噁唑-2-基)乙酰胺

[2775]



[2776] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

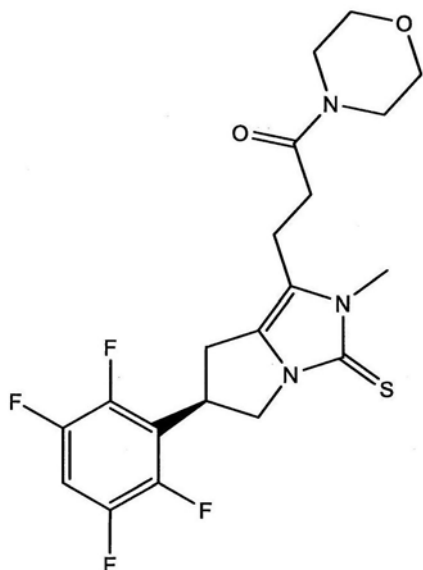
[2777] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.44 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 4.45 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24 (1H, m), 3.82 (1H, dd, $J=$

11.6, 7.8Hz), 3.78 (2H, br), 3.41 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J=16.0, 8.1Hz)。

[2778] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.5, 154.9, 154.9, 152.9, 152.9, 136.2, 129.7, 129.7, 129.1, 126.6, 118.8, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 115.1, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 49.6, 34.7, 31.6, 31.4, 29.1。

[2779] 实施例318: (R)-3-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代丙-1-酮

[2780]



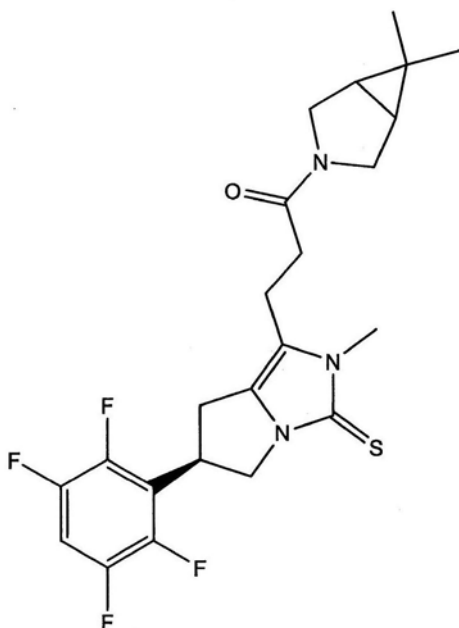
[2781] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为微黄色粉末。

[2782] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.86 (1H, m), 4.45 (1H, quin, J=8.6Hz), 4.22 (1H, br dd, J=11.4, 9.2Hz), 3.81 (1H, dd, J=11.7, 7.8Hz), 3.52 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.38 (1H, m), 3.01 (1H, br dd, J=15.6, 8.0Hz), 2.72 (2H, br t, J=7.3Hz), 2.62 (2H, t, J=7.6Hz)。

[2783] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 169.5, 155.8, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 126.7, 120.8, 120.5, 120.4, 120.3, 105.9, 105.7, 105.5, 66, 66, 49.1, 45.1, 41.5, 34.9, 31.1, 29.7, 29.2, 19.6。

[2784] 实施例319: 1-(6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-3-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮

[2785]



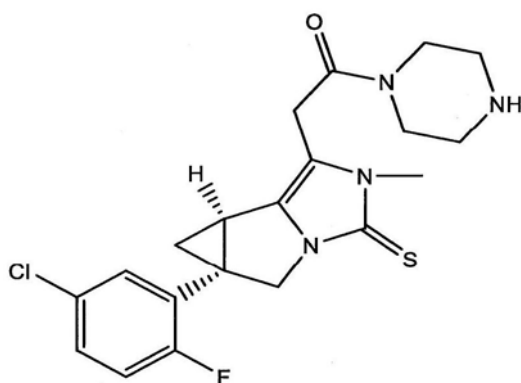
[2786] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-3-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

[2787] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.86 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.40-3.29 (3H, m), 3.26 (1H, dd, $J=12.4, 7.8\text{Hz}$), 2.97 (1H, m), 2.69 (2H, m), 2.49 (2H, m), 1.42 (1H, m), 1.36 (1H, m), 0.98 (3H, 2s), 0.77 (3H, 2s)。

[2788] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.7, 155.9, 155.8, 146.4, 146.3, 145.3, 145.3, 144.8, 144.7, 143.7, 143.7, 143.6, 126.6, 126.5, 120.8, 120.8, 120.5, 120.4, 120.3, 120.3, 120.2, 120.1, 105.9, 105.7, 105.6, 49, 49, 45.8, 45.8, 45.5, 34.9, 34.9, 31.3, 31.2, 31.1, 29.3, 29.2, 27.4, 27.3, 25.9, 25.9, 25.9, 19.2, 18.5, 18.5, 12.1, 12.1。

[2789] 实施例320: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮

[2790]



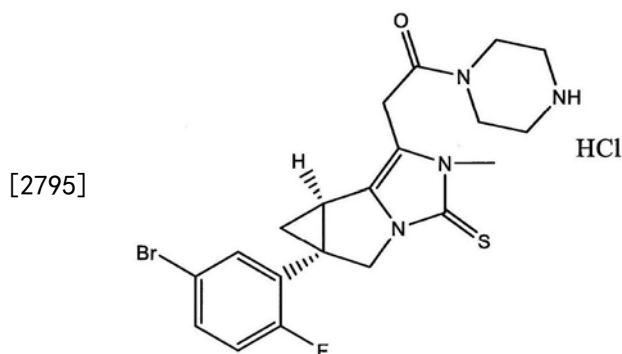
[2791] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2792] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.46 (1H, dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.7, 4.4, 2.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.9, 9.9\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.79 (2H,

m), 3.44 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.32 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=8.3, 4.2Hz), 2.72 (2H, m), 2.65 (2H, m), 1.71 (1H, dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.12 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2793] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.5, 161.3, 159.6, 156.9, 130.6, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.2, 64.9, 62.8, 52.4, 46.5, 45.8, 45.3, 42.5, 31.6, 31.5, 29, 22.1, 20.7, 15.2。

[2794] 实施例321: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮盐酸盐

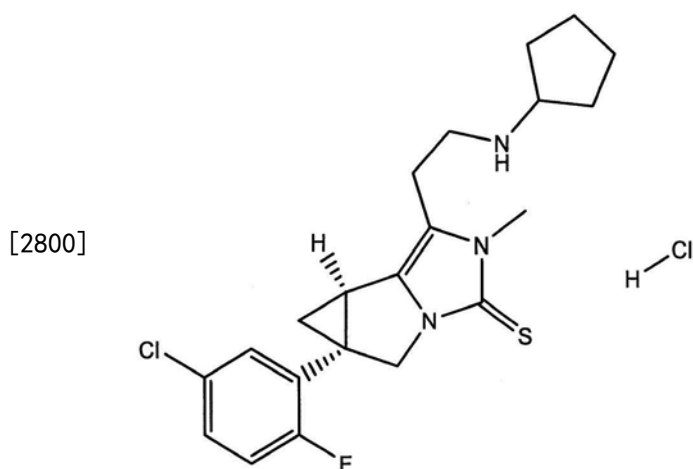


[2796] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮在与哌嗪反应后制备,之后在乙酸乙酯以及2M HCl于二乙醚中的混合物中盐形成。产物分离为黄色固体。

[2797] ^1H NMR (DMSO-d_6): 9.30 (2H, m), 7.61-7.53 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=9.9, 8.7Hz), 4.15 (1H, d, J=12.0Hz), 3.89 (2H, s), 3.86 (1H, d, J=12.2Hz), 3.78 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.17 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=8.3, 4.2Hz), 1.71 (1H, dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.13 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2798] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167, 161.8, 160.1, 157, 133.1, 133.1, 132.4, 132.3, 130.9, 129.1, 129, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 115.7, 52.4, 42.6, 42.4, 42.1, 38.1, 31.6, 31.5, 28.8, 22.1, 20.7。

[2799] 实施例322: (5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2-(环戊基氨基)乙基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐



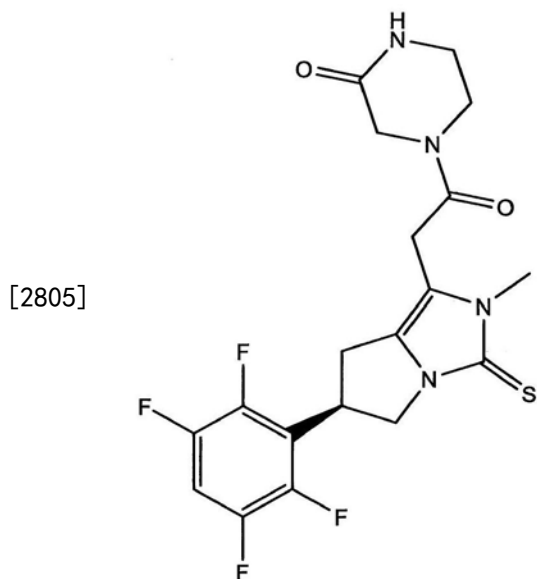
[2801] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-

3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺(实施例273)制备且分离为黄色固体。

[2802] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.71 (1H, br s), 8.64 (1H, br s), 7.49 (1H, dd, $J=6.4, 2.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, m), 7.31 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.55 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.18 (2H, br s), 3.03 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 2.97 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.71 (3H, m), 1.62 (2H, td, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$), 1.56 (2H, m), 1.21 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2803] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.3, 159.6, 157.3, 130.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.5, 116.3, 58.2, 52.4, 43.8, 31.7, 31.3, 29.2, 29.1, 23.6, 22, 21, 20.6。

[2804] 实施例323: (R)-4-(2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-2-酮



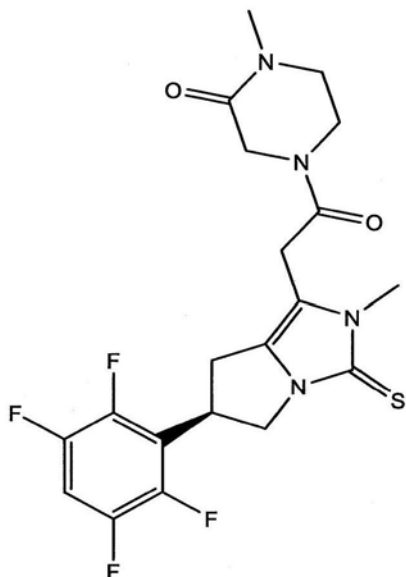
[2806] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色粉末。

[2807] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.17, 8.11 (1H, 2s), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=9.7, 11.1\text{Hz}$), 4.11 (1H, s), 3.94 (1H, s), 3.84 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.79 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.36 (3H, 2s), 3.32-3.25 (2H, m), 3.17 (1H, m), 2.90 (1H, br dd, $J=15.8, 7.8\text{Hz}$)。

[2808] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 166.7, 166.4, 165.8, 156.3, 156.3, 146.4, 146.4, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 128.1, 120.5, 120.4, 120.4, 120.3, 120.3, 120.2, 116.1, 116, 105.9, 105.7, 105.5, 49.4, 48.2, 45.7, 42.1, 38.4, 34.9, 34.9, 31.5, 29, 29。

[2809] 实施例324: (R)-1-甲基-4-(2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)哌嗪-2-酮

[2810]



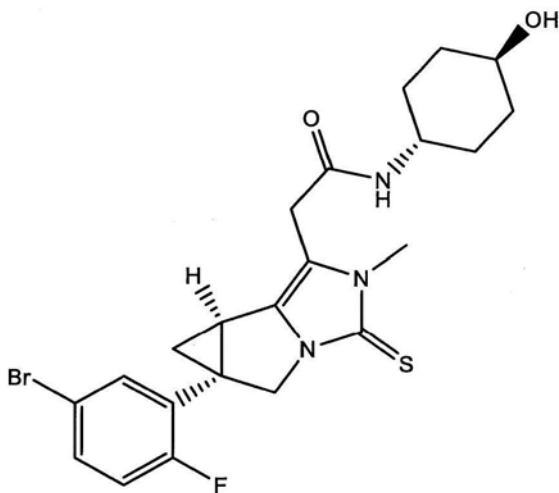
[2811] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2812] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.86 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.1\text{Hz}$), 4.25 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 4.16 (1H, s), 4.00 (1H, s), 3.90–3.73 (4H, m), 3.69 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.39–3.34 (3H, m), 3.32–3.25 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.86 (3H, s)。

[2813] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 166.5, 164.6, 164, 156.3, 156.3, 146.4, 146.4, 146.3, 146.2, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.1, 120.5, 120.4, 120.3, 116.1, 116, 105.9, 105.7, 105.5, 49.4, 48.4, 47.5, 47, 45.8, 42.1, 38.3, 34.9, 33.7, 33.5, 31.5, 29, 29, 28.8。

[2814] 实施例325: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)乙酰胺

[2815]



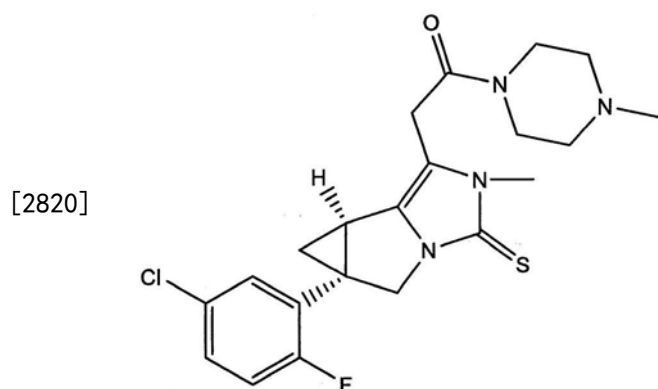
[2816] 化合物以类似于实施例25的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)

乙-1-酮使用DIPEA作为碱制备且分离为米色固体。

[2817] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.98 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.90–7.53 (2H, m) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1$, 8.7Hz) , 4.54 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$) , 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.84 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.47 (3H, m) , 3.37 (1H, m) , 3.34 (3H, s) , 2.87 (1H, dd, $J=8.4$, 4.3Hz) , 1.79 (4H, m) , 1.69 (1H, dd, $J=8.4$, 5.4Hz) , 1.19 (4H, m) , 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[2818] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 161.8, 160.1, 156.8, 133.1, 133, 132.3, 132.3, 130.9, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.3, 116.2, 116.2, 68.1, 62.8, 52.4, 47.5, 33.9, 31.5, 31.4, 31.3, 30.2, 30.1, 22, 20.7。

[2819] 实施例326: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮



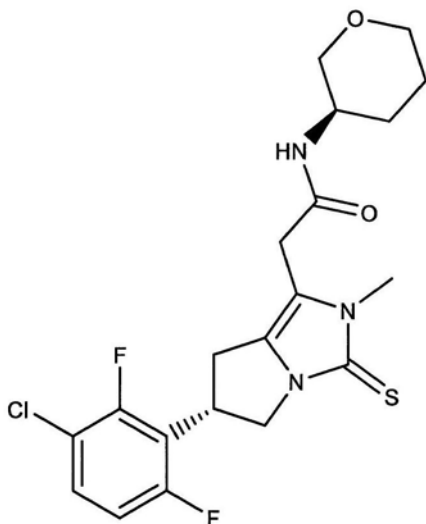
[2821] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2822] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.46 (1H, dd, $J=6.5$, 2.7Hz) , 7.44 (1H, ddd, $J=8.7$, 4.3 , 2.8Hz) , 7.30 (1H, dd, $J=9.9$, 8.9Hz) , 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.82 (2H, m) , 3.58 (4H, m) , 3.32 (3H, s) , 2.85 (1H, dd, $J=8.3$, 4.2Hz) , 2.65–2.36 (4H, m br) , 2.30 (3H, br s) , 1.71 (1H, dd, $J=8.3$, 5.4Hz) , 1.12 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[2823] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.6, 161.3, 159.6, 156.9, 130.7, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116, 54.3, 53.9, 52.4, 45.1, 44.6, 40.8, 31.6, 31.5, 29, 22.1, 20.7。

[2824] 实施例327: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[2825]



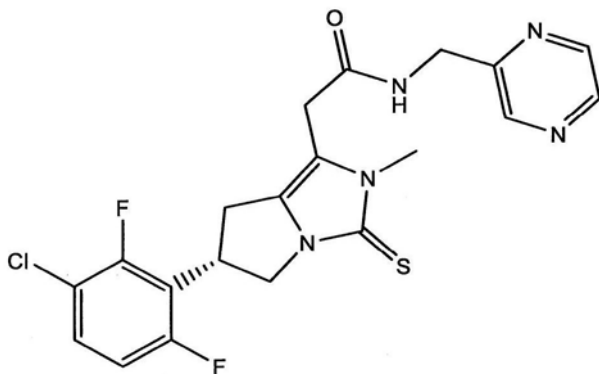
[2826] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[2827] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1H, br d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$), 3.65 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 1.80 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.46 (2H, m)。

[2828] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.3, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 70.1, 67, 49.5, 45.1, 34.7, 31.5, 31.2, 29.2, 28.5, 23.8

[2829] 实施例328: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡嗪-2-基甲基)乙酰胺

[2830]



[2831] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

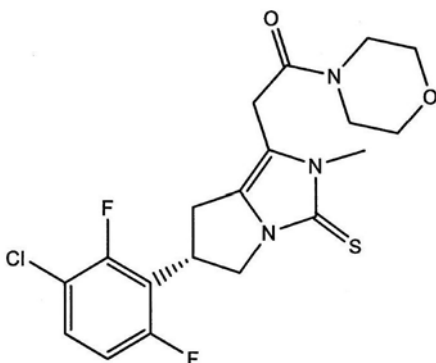
[2832] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.74 (1H, br t, $J=5.7\text{Hz}$), 8.59 (1H, s), 8.55 (1H, dd, $J=2.4, 1.5\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.43 (3H, m), 4.22 (1H, m), 3.80 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.56 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.40 (3H, m), 3.25 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$)。

[2833] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.3, 154.9,

154.9, 153.9, 143.9, 143.5, 143.2, 129.7, 129.7, 128.6, 118.6, 118.5, 118.4, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.4, 42.4, 34.7, 31.4, 31.2, 29.1。

[2834] 实施例329: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[2835]



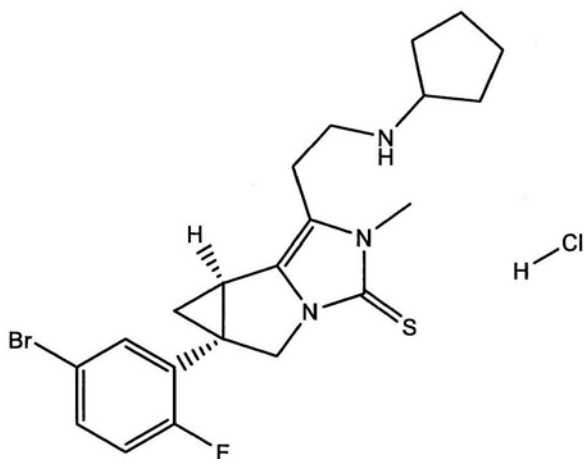
[2836] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2837] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.23 (1H, m), 3.80 (1H, dd, $J=11.5, 7.7\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 3.59 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.36 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.9, 7.8\text{Hz}$)。

[2838] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.2, 118.9, 118.8, 118.6, 116.2, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 66, 66, 49.5, 45.6, 41.7, 34.8, 31.5, 29.2, 28.8。

[2839] 实施例330: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环戊基氨基)乙基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[2840]



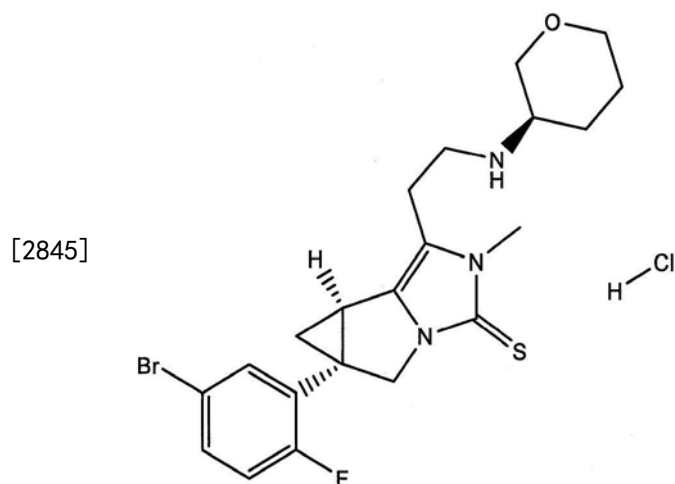
[2841] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环戊基乙酰胺(实施例272)制备且分离为米色固体。

[2842] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.77 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.5\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=$

12.0Hz), 3.54 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.17 (2H, br s), 3.04 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz), 2.98 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.71 (3H, m), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.20 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2843] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.2, 157.2, 133.1, 133, 132.4, 132.4, 130.9, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.3, 116.2, 58.2, 52.4, 43.8, 31.7, 31.3, 29.2, 29.1, 23.7, 22, 21, 20.6。

[2844] 实施例331: (5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)乙基)-5, 5a, 6, 6a-四氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐



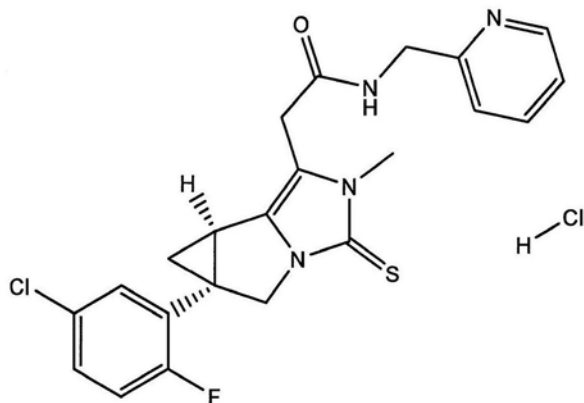
[2846] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR) -5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺(实施例277)制备且分离为米色固体。

[2847] ^1H NMR (DMSO-d_6): 9.05 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=6.7, 2.6Hz), 7.57 (1H, ddd, J=8.7, 4.5, 2.6Hz), 7.25 (1H, dd, J=10.1, 8.8Hz), 4.14 (1H, d, J=12.0Hz), 3.90 (1H, dd, J=11.6, 2.6Hz), 3.85 (1H, d, J=12.0Hz), 3.66 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J=11.7, 7.1Hz), 3.49 (1H, ddd, J=11.2, 8.2, 2.9Hz), 3.43 (3H, s), 3.22 (3H, m), 3.03 (3H, m), 2.07 (1H, td, J=8.9, 4.4Hz), 1.77 (2H, m), 1.69 (1H, dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.52 (1H, m), 1.19 (1H, t, J=4.8Hz)。

[2848] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.2, 157.2, 133, 133, 132.4, 132.4, 130.7, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.4, 116.2, 116.2, 67.3, 66.7, 52.4, 52.4, 42.4, 31.7, 31.4, 24.7, 22.4, 22.1, 20.9, 20.6。

[2849] 实施例332: 2-((5aS, 6aR) -5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺盐酸盐

[2850]



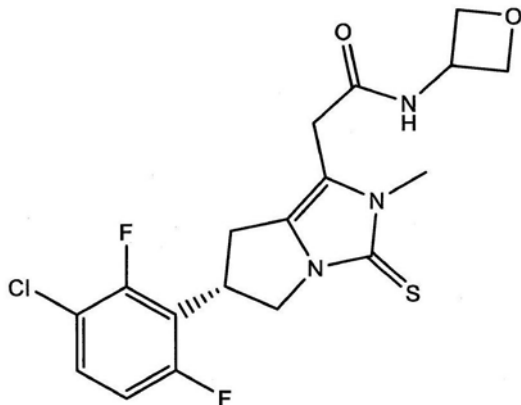
[2851] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅绿色固体。

[2852] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.99 (1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.74 (1H, br d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.32 (1H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.75 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, ddd, $J=8.7, 4.3, 2.7\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=9.8, 8.9\text{Hz}$), 4.61 (2H, br d, $J=5.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.86 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.71 (2H, br m), 3.36 (3H, s), 2.94 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.68 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.16 (1H, m)。

[2853] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.8, 161.2, 159.6, 156.8, 155.5, 143.7, 143.3, 131.4, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 124.4, 124, 117.6, 117.4, 115.7, 52.5, 41.7, 31.6, 31.5, 30.9, 22.1, 20.7。

[2854] 实施例333: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[2855]

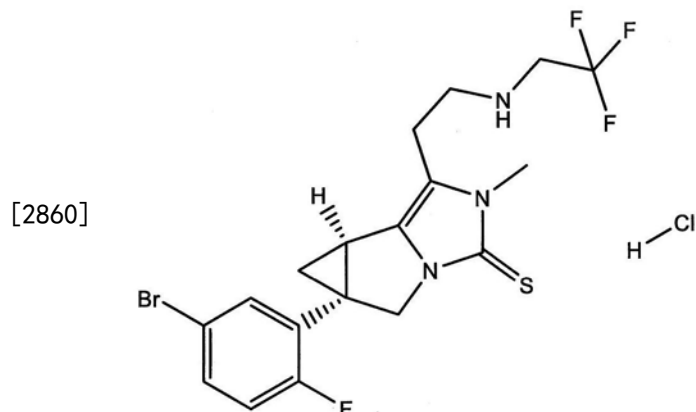


[2856] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2857] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.84 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.78 (1H, m), 4.70 (2H, m), 4.42 (3H, m), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[2858] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.4, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.3, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.6, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 77, 76.9, 49.5, 44.2, 34.7, 31.5, 31, 29.1。

[2859] 实施例334: (5aS, 6aR) -5a- (5-溴-2-氟苯基) -2-甲基-1- (2- ((2,2,2-三氟乙基) 氨基) 乙基) -5, 5a, 6, 6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3 (2H) -硫酮盐酸盐

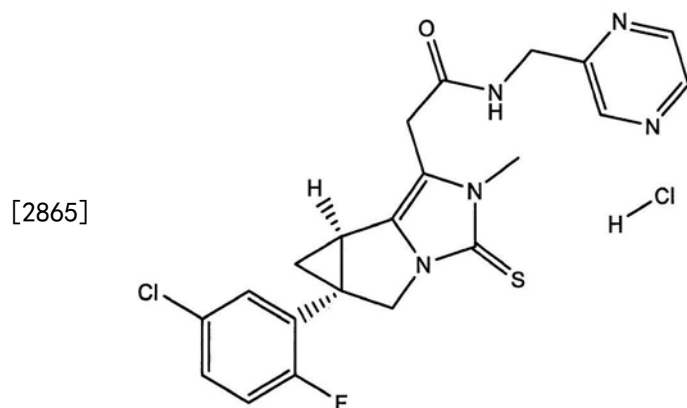


[2861] 化合物以类似于实施例35的方式从2- ((5aS, 6aR) -5a- (5-溴-2-氟苯基) -2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) -N- (2,2,2-三氟乙基) 乙酰胺 (实施例298) 制备且分离为米色固体。

[2862] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 10.19 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$), 4.14 (1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 4.09 (2H, m), 3.84 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.27 (2H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08 (2H, m), 2.99 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.20 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2863] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 161.8, 160.1, 157.2, 133, 133, 132.4, 132.4, 130.8, 129.1, 129, 126.1, 124.3, 122.4, 120.6, 118, 117.8, 116.4, 116.2, 116.2, 52.4, 46.7, 46.5, 46.2, 46, 45.9, 31.6, 31.3, 22, 20.8, 20.6。

[2864] 实施例335: 2- ((5aS, 6aR) -5a- (5-氯-2-氟苯基) -2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) -N- (吡啶-2-基甲基) 乙酰胺盐酸盐



[2866] 化合物以类似于实施例32的方式从2- ((5aS, 6aR) -5a- (5-氯-2-氟苯基) -2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) -1- (1H-咪唑-1-基) 乙-1-酮制备且分离为橙色固体。

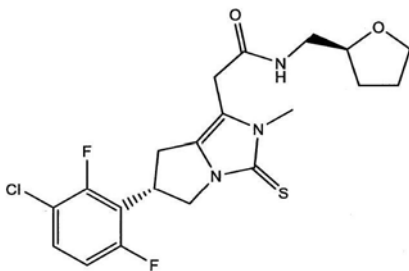
[2867] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.79 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=$

2.4, 1.5Hz), 8.53 (1H, d, J=2.6Hz), 7.46 (1H, dd, J=6.5, 2.7Hz), 7.44 (1H, ddd, J=8.7, 4.3, 2.8Hz), 7.30 (1H, dd, J=9.8, 8.9Hz), 4.46 (2H, m), 4.16 (1H, br d, J=12.2Hz), 3.87 (1H, d, J=12.0Hz), 3.66 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J=8.4, 4.3Hz), 1.67 (1H, dd, J=8.3, 5.4Hz), 1.17 (1H, m)。

[2868] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 161.2, 159.6, 153.9, 144, 143.9, 143.4, 143.2, 131.8, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.2, 52.5, 42.4, 31.6, 31.5, 31, 22.1, 20.7。

[2869] 实施例336: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[2870]



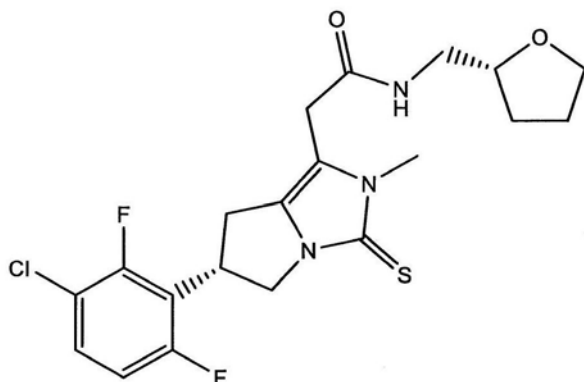
[2871] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2872] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.18 (1H, br t, J=5.6Hz), 7.62 (1H, td, J=8.7, 5.6Hz), 7.22 (1H, t, J=9.4Hz), 4.43 (1H, quin, J=8.6Hz), 4.22 (1H, m), 3.81 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.28 (1H, dd, J=15.8, 9.3Hz), 3.17 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J=15.8, 8.1Hz), 1.85 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.46 (1H, m)。

[2873] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.4, 118.8, 118.6, 118.5, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 77, 67.1, 49.4, 42.9, 34.7, 31.4, 31.2, 29.1, 28.4, 25.1。

[2874] 实施例337: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[2875]

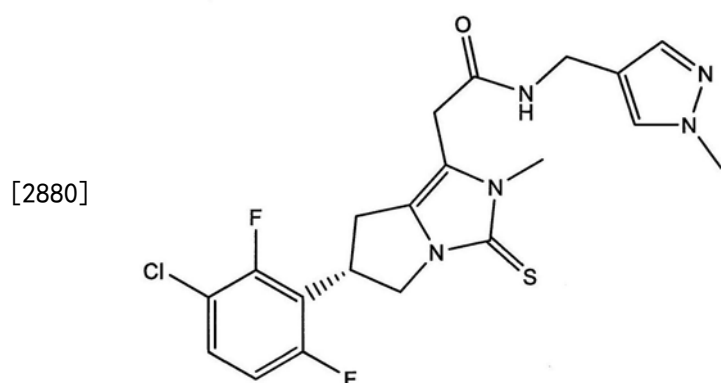


[2876] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2877] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.18 (1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$) , 7.62 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$) , 7.21 (1H, m) , 4.43 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.22 (1H, m) , 3.81 (2H, m) , 3.72 (1H, m) , 3.58 (1H, m) , 3.45 (2H, m) , 3.40 (3H, s) , 3.28 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$) , 3.16 (1H, m) , 3.10 (1H, m) , 2.89 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$) , 1.85 (1H, m) , 1.78 (2H, m) , 1.46 (1H, m) 。

[2878] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.4, 118.8, 118.6, 118.5, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 77, 67.1, 49.5, 42.9, 34.7, 31.4, 31.2, 29.1, 28.4, 25.1。

[2879] 实施例338: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺

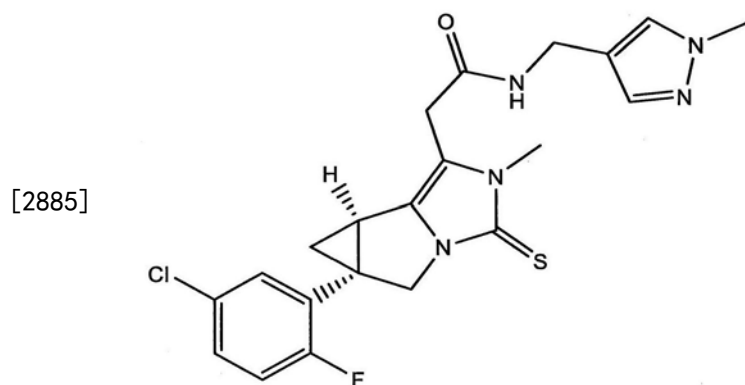


[2881] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2882] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.36 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 7.62 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$) , 7.54 (1H, s) , 7.29 (1H, s) , 7.22 (1H, m) , 4.42 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.22 (1H, m) , 4.08 (2H, m) , 3.80 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$) , 3.75 (3H, s) , 3.44 (2H, m) , 3.38 (3H, s) , 3.23 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$) , 2.85 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$) 。

[2883] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.3, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 137.9, 129.7, 129.7, 129.4, 128.4, 118.7, 118.5, 118.4, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 49.4, 38.3, 34.7, 33.2, 31.4, 31.2, 29.1。

[2884] 实施例339: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺



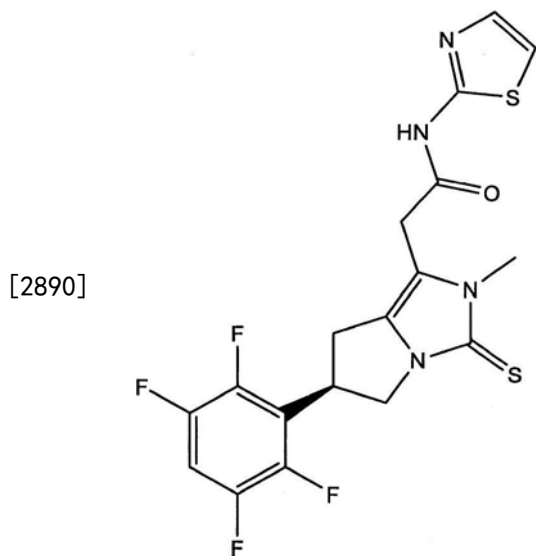
[2886] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-

3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2887] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.39 (1H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.43 (1H, ddd, $J=8.6, 4.3, 2.8\text{Hz}$), 7.31 (2H, m), 4.12 (3H, m), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.33 (3H, m), 2.87 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$), 1.67 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.15 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[2888] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 161.3, 159.6, 156.9, 137.9, 131.1, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.3, 128.3, 118.5, 117.6, 117.4, 116, 52.4, 38.4, 33.2, 31.5, 31.4, 31.1, 22, 20.7。

[2889] 实施例340: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺



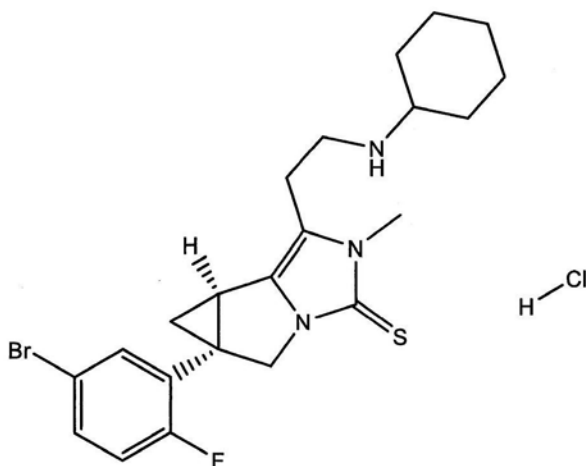
[2891] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[2892] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.39 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 4.50 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.86 (1H, dd, $J=7.7, 11.4\text{Hz}$), 3.84 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (1H, m), 2.96 (1H, dd, $J=16.0, 7.9\text{Hz}$)。

[2893] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167, 157.8, 156.6, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 137.7, 129, 120.4, 120.3, 120.2, 115.1, 113.8, 105.9, 105.7, 105.6, 49.5, 34.8, 31.6, 30.8, 29.1。

[2894] 实施例341: (5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-1-(2-(环己基氨基)乙基)-2-甲基-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[2895]



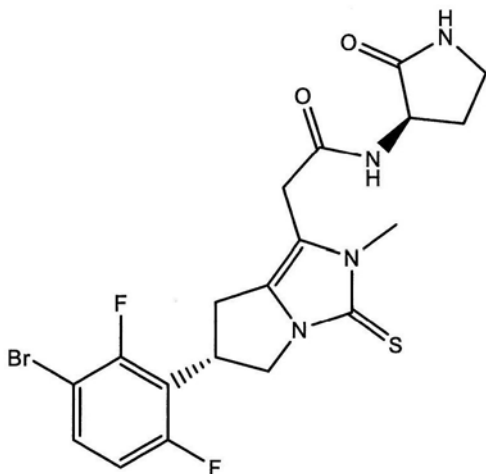
[2896] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环己基乙酰胺(实施例294)制备且分离为米色固体。

[2897] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.69 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.57 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.43 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.01 (4H, m), 2.06 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.70 (1H, dd, $J=8.2, 5.3\text{Hz}$), 1.61 (1H, m), 1.27 (4H, m), 1.19 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 1.12 (1H, m)。

[2898] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 161.8, 160.2, 157.2, 133.1, 132.4, 132.4, 130.8, 129.1, 129, 118, 117.9, 116.4, 116.2, 116.2, 55.8, 52.4, 41.6, 31.7, 31.3, 28.7, 28.5, 24.7, 23.9, 23.9, 22, 21, 20.6。

[2899] 实施例342: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-2-氧代吡咯烷-3-基)乙酰胺

[2900]

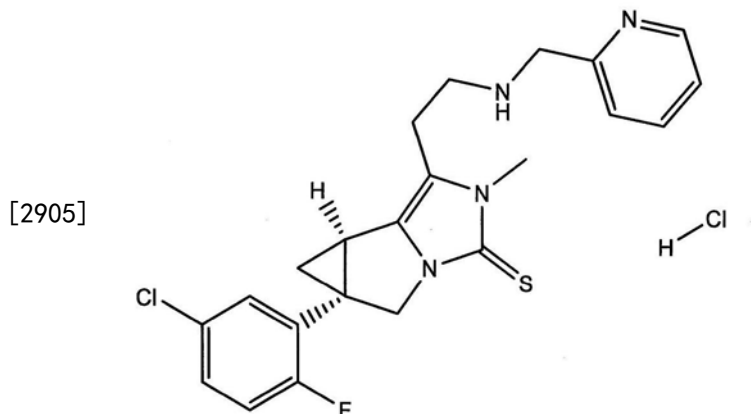


[2901] 化合物以类似于实施例22的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[2902] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 4.43 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.28 (1H, m), 4.22 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 3.42 (3H, s), 3.16 (2H, m), 2.89 (1H, br dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 2.29 (1H, m), 1.81 (1H, m)。

[2903] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 174.2, 167.8, 160.9, 160.8, 159.2, 159.2, 157.6, 157.5, 156.2, 156, 155.9, 132.5, 132.5, 128.6, 118.6, 118.5, 118.4, 116.2, 113.8, 113.8, 113.7, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 49.9, 49.5, 38, 34.8, 31.4, 31.3, 29.1, 28.2。

[2904] 实施例343: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-((吡啶-2-基甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

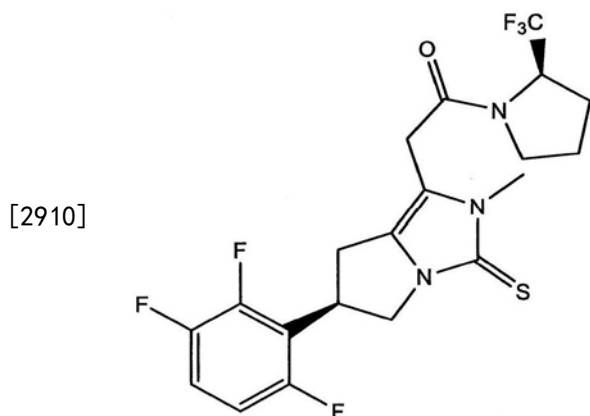


[2906] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺盐酸盐(实施例332)制备且分离为浅黄色固体。

[2907] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 9.45 (2H, br s), 8.66 (1H, br d, $J=4.7\text{Hz}$), 7.92 (1H, td, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47 (3H, m), 7.32 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.39 (2H, br s), 4.15 (1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.86 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.07 (3H, m), 1.69 (1H, dd, $J=8.1, 5.4\text{Hz}$), 1.21 (1H, br t, $J=4.6\text{Hz}$)。

[2908] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 161.3, 159.6, 157.4, 151.9, 148.9, 137.6, 131.1, 130.2, 130.2, 129.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 123.8, 123.3, 117.6, 117.4, 116.3, 52.4, 50.1, 44.9, 31.7, 31.4, 22.1, 20.8, 20.6。

[2909] 实施例344: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-((R)-2-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮



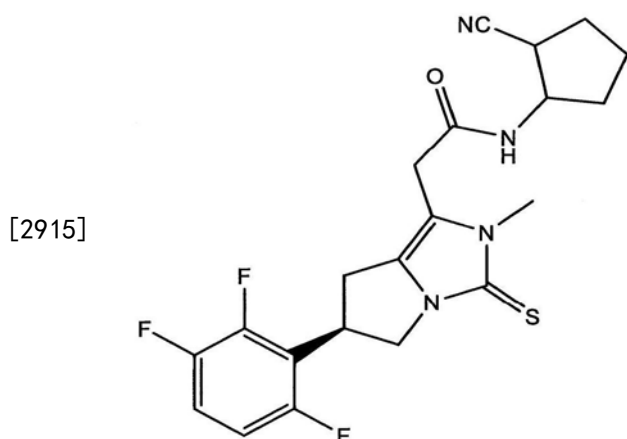
[2911] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2912] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 5.04 (0.2H, quin, $J=7.8\text{Hz}$), 4.76

(0.8H,quin,J=8.2Hz), 4.45 (1H,m), 4.24 (1H,dd,J=9.5,11.3Hz), 3.82 (1H,dd,J=7.7,11.5Hz), 3.79 (2H,m), 3.64 (2H,m), 3.35 (3H,m), 3.30 (1H,dd,J=15.8,9.7Hz), 2.89 (1H,br dd,J=15.8,8.1Hz), 2.15-1.84 (4H,m)。

[2913] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 168.1, 156.9, 156.9, 156.9, 156.4, 156.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.6, 127, 125.1, 119, 118.9, 118.9, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116, 115.8, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 57.5, 57.3, 56.7, 56.5, 56.3, 56.1, 49.5, 46.9, 34.7, 31.5, 31.4, 30.5, 29.5, 29.2, 29.1, 26.2, 24.8, 23.6, 21.3。

[2914] 实施例345: N-(2-氰基环戊基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺



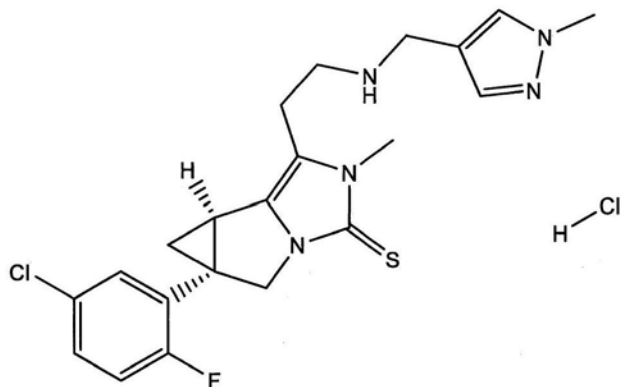
[2916] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2917] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.55 (0.5H,d,J=7.6Hz), 8.39 (0.5H,dd,J=7.6,2.4Hz), 7.47 (1H,m), 7.18 (1H,m), 4.43 (1H,m), 4.24 (2H,m), 3.82 (1H,m), 3.52 (1H,m), 3.47 (1H,s), 3.42, 3.40 (3H,2s), 3.32-3.23 (1.5H,m), 2.93 (1H,m), 2.83 (0.5H,m), 2.15-2.0 (1H,m), 1.99-1.88 (1H,m), 1.89-1.74 (1.5H,m), 1.74-1.64 (1H,m), 1.62-1.52 (1H,m), 1.47 (0.5H,m)。

[2918] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.8, 167.7, 157, 156.9, 156.3, 156.2, 156.2, 155.4, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.5, 122, 120.7, 120.7, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 116.3, 116.3, 116.1, 116.1, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 54.4, 54.4, 51.4, 49.4, 34.7, 33.9, 33.9, 33.7, 33.7, 31.5, 31.4, 31.3, 31.2, 30.9, 30.9, 30.1, 29.1, 29.1, 28.8, 28.6, 28.6, 22.3, 22.3, 22.1。

[2919] 实施例346: (5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)乙基)-5,5a,6,6a-四氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-3(2H)-硫酮盐酸盐

[2920]



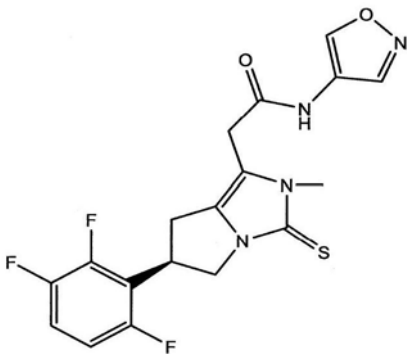
[2921] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺(实施例339)制备且分离为米色固体。

[2922] ^1H NMR (DMSO-d_6): 9.25 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.50 (1H, dd, $J=6.5$, 2.6Hz), 7.44 (1H, m), 7.31 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.14 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.05 (2H, br t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.84 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.15 (2H, m), 3.03 (3H, m), 1.67 (1H, dd, $J=8.2$, 5.4Hz), 1.20 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$)。

[2923] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 159.6, 157.2, 139.7, 131.8, 130.9, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.3, 117.6, 117.4, 116.5, 111.2, 52.4, 43.9, 40.5, 38.6, 31.7, 31.4, 22.8, 22.1, 20.7。

[2924] 实施例347: (R)-N-(异噁唑-4-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[2925]



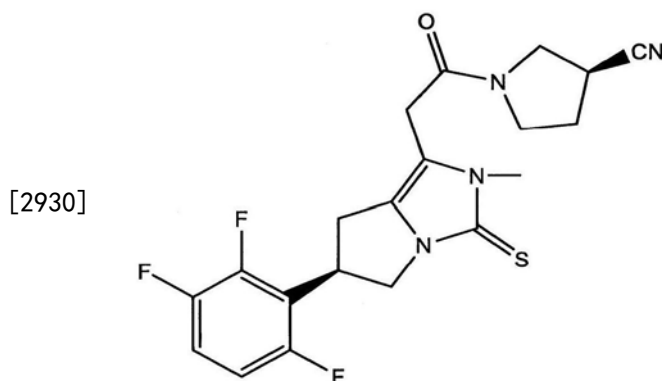
[2926] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2927] ^1H NMR (DMSO-d_6): 10.49 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=9.6$, 11.2Hz), 3.83 (1H, dd, $J=11.4$, 8.1Hz), 3.71 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.32 (1H, dd, $J=9.3$, 16.1Hz), 2.94 (1H, dd, $J=15.9$, 8.3Hz)。

[2928] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.3, 159.2, 157, 157, 156.9, 156.9, 156.5, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 149, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.2, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 144.3, 144.3, 128.9, 119.6, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4,

116.3, 115.5, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 34.7, 31.6, 31.1, 29.1。

[2929] 实施例348: (S)-1-(2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲腈

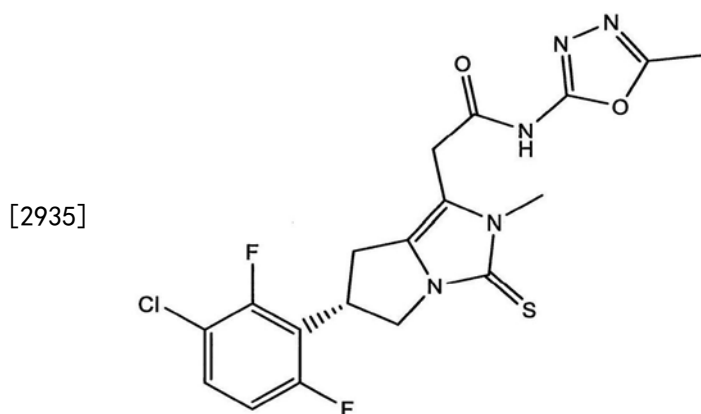


[2931] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2932] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 4.45 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=9.5, 11.3\text{Hz}$), 3.88-3.40 (8H, several mult.), 3.37 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=9.2, 15.8\text{Hz}$), 2.90 (1H, m), 2.32 (0.5H, m), 2.21 (1H, m), 2.10 (0.5H, m)。

[2933] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.6, 166.4, 156.9, 156.9, 156.9, 156.9, 156.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 128.4, 121.1, 120.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 115.9, 115.9, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 48.7, 48.6, 44.8, 44.6, 34.7, 31.5, 30.2, 30.1, 29.6, 29.1, 28.1, 26.5。

[2934] 实施例349: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺



[2936] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

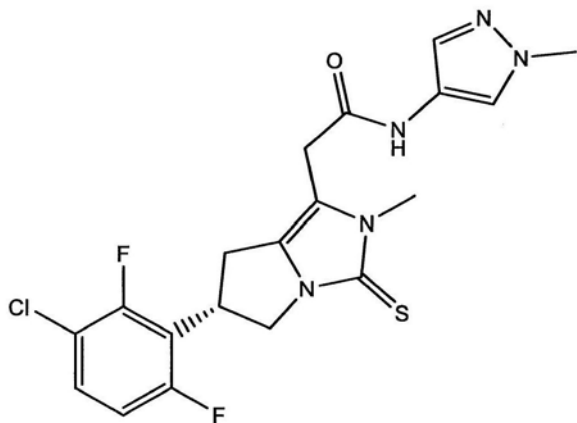
[2937] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.78 (1H, m), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.82 (3H, br dd, $J=11.4, 7.7\text{Hz}$),

3.41 (3H, m), 3.33 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 2.43 (3H, s)。

[2938] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.5, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 157, 156.6, 156.5, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 129.3, 118.8, 118.6, 118.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.8, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 49.6, 34.7, 31.6, 31.5, 29.2, 10.6。

[2939] 实施例350: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺

[2940]



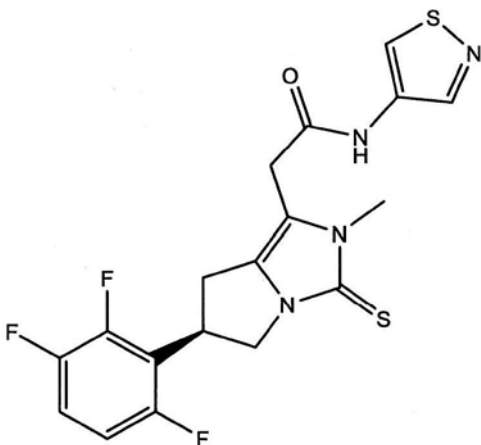
[2941] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[2942] ^1H NMR (DMSO-d_6): 10.16 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.21 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.23 (1H, m), 3.81 (1H, br dd, $J=11.4, 7.9\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.90 (1H, br dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[2943] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 165, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.3, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 129.6, 128.7, 128.6, 121.4, 121.2, 118.7, 118.6, 118.5, 116.1, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.5, 38.6, 34.7, 31.5, 31.3, 29.1。

[2944] 实施例351: (R)-N-(异噻唑-4-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[2945]



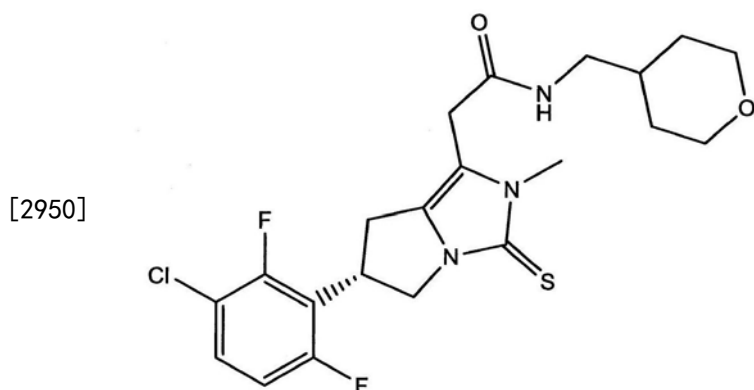
[2946] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[2947] ^1H NMR (DMSO-d_6): 10.87 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.59 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H,

m), 4.45 (1H, quin, J=8.7Hz), 4.25 (1H, dd, J=9.5, 11.4Hz), 3.83 (1H, dd, J=11.5, 8.0Hz), 3.72 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.33 (1H, dd, J=9.5, 15.8Hz), 2.94 (1H, dd, J=15.8, 8.4Hz)。

[2948] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.2, 157, 157, 156.9, 156.5, 155.3, 155.3, 155.3, 150.8, 149.1, 149, 149, 149, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 134.7, 132.6, 128.8, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 115.7, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 34.7, 31.6, 31.4, 29.1。

[2949] 实施例352: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

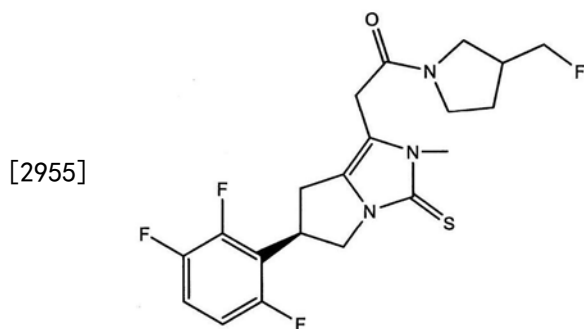


[2951] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2952] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.09 (1H, br t, J=5.7Hz), 7.62 (1H, td, J=8.8, 5.6Hz), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, J=8.6Hz), 4.22 (1H, m), 3.81 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.29 (1H, m), 3.22 (2H, tt, J=11.7, 2.3Hz), 2.96 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=15.8, 8.1Hz), 1.62 (1H, m), 1.51 (2H, br d, J=12.6Hz), 1.13 (2H, m)。

[2953] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 128.4, 118.8, 118.7, 118.5, 116.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 66.7, 49.5, 44.5, 34.7, 34.7, 31.5, 31.2, 30.3, 29.2。

[2954] 实施例353: 1-(3-(氟甲基)吡咯烷-1-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮



[2956] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮

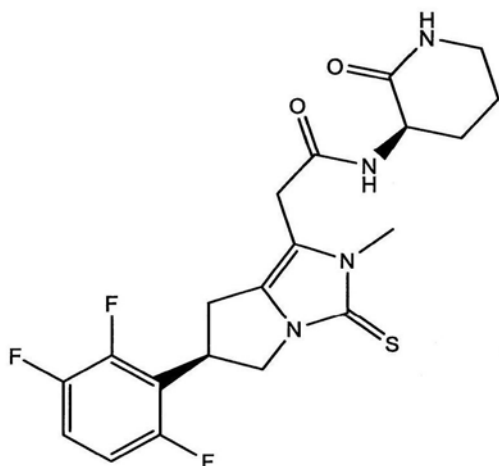
基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2957] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.54-4.34 (3H, m), 4.24 (1H, dd, $J=9.6, 11.0\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.75-3.58 (3H, m), 3.55-3.44 (1.5H, m), 3.37 (3H, m), 3.29 (2H, m), 3.12 (0.5H, m), 2.88 (1H, m), 2.67 (0.5H, m), 2.53 (0.5H, m), 2.05 (0.5H, m), 1.94 (0.5H, m), 1.77 (0.5H, m), 1.64 (0.5H, m)。

[2958] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.3, 166.2, 157, 156.9, 156.9, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.3, 128.2, 128.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.2, 111.9, 111.8, 84.8, 84.8, 83.7, 83.7, 49.4, 48, 47.9, 47.9, 47.9, 47.2, 47.2, 47.2, 47.2, 45.4, 45, 37.3, 37.2, 37.1, 37.1, 34.7, 31.5, 30.3, 30.1, 30.1, 29.1, 27.2, 27.1, 25.4, 25.4, 25.4, 25.3。

[2959] 实施例354: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-2-氧代哌啶-3-基)乙酰胺

[2960]



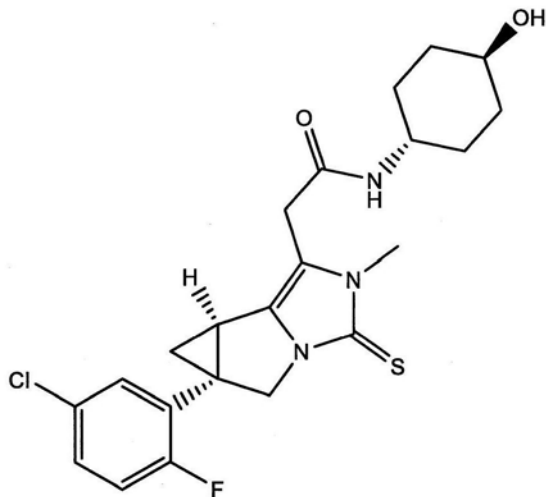
[2961] 化合物以类似于实施例22的方式从(R)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[2962] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.30 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.62 (1H, br s), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J=9.6, 11.3\text{Hz}$), 4.13 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.7, 9.3\text{Hz}$), 3.11 (2H, m), 2.95 (1H, dd, $J=16.0, 8.3\text{Hz}$), 1.94 (1H, m), 1.81-1.66 (2H, m), 1.60 (1H, m)。

[2963] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 169.5, 167.4, 157, 156.9, 156.9, 156.2, 155.4, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 145.9, 145.8, 128.6, 128.5, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 49.4, 49.2, 41, 34.7, 31.4, 31.3, 29.1, 27.5, 21。

[2964] 实施例355: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)乙酰胺

[2965]



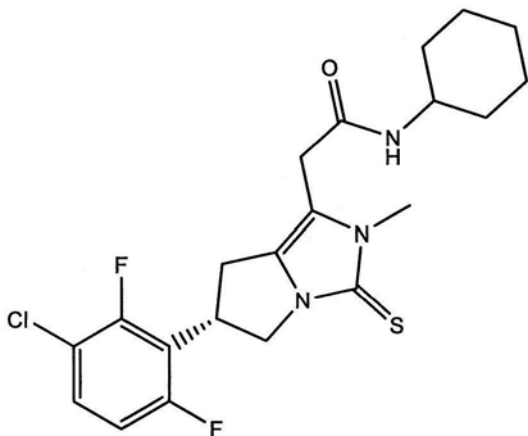
[2966] 化合物以类似于实施例25的方式从2-((5a*S*,6a*R*)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-1-(1*H*-咪唑-1-基)乙-1-酮使用DIPEA作为碱制备且分离为浅米色固体。

[2967] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.44 (1*H*, dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$), 7.35 (1*H*, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$), 7.16 (1*H*, dd, $J=9.8, 8.9\text{Hz}$), 4.24 (1*H*, d, $J=12.3\text{Hz}$), 3.97 (1*H*, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.65 (1*H*, m), 3.56 (2*H*, s), 3.52 (1*H*, m), 3.48 (3*H*, s), 2.81 (1*H*, dd, $J=8.3, 4.0\text{Hz}$), 1.95 (4*H*, m), 1.68 (1*H*, dd, $J=8.4, 5.6\text{Hz}$), 1.34 (4*H*, m), 1.18 (1*H*, m)。

[2968] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.2, 163.3, 161.6, 157.7, 133.8, 131.5, 131.5, 130.9, 130.8, 130.7, 130.7, 130, 129.9, 118.5, 118.4, 118, 70.5, 54.3, 54.3, 49.3, 34.9, 33.3, 32.5, 32.4, 31.6, 23.3, 22.3。

[2969] 实施例356: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-*N*-环己基乙酰胺

[2970]



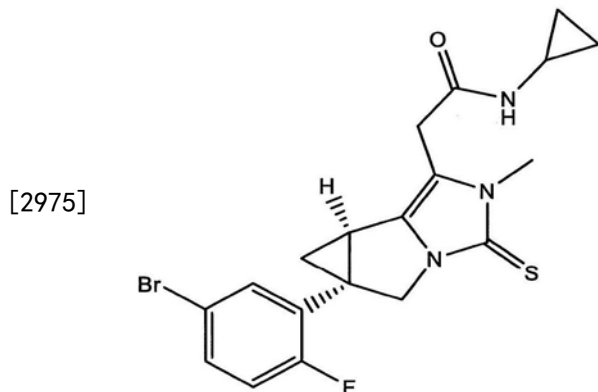
[2971] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-1-(1*H*-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[2972] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.98 (1*H*, br d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.61 (1*H*, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1*H*, t, $J=9.0\text{Hz}$), 4.44 (1*H*, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1*H*, m), 3.80 (1*H*, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.51 (1*H*, m), 3.39 (3*H*, m), 3.28 (1*H*, br dd, $J=15.9, 9.3\text{Hz}$), 2.88 (1*H*, br dd, $J=15.8$,

7.9Hz), 1.80-1.40 (6H,m), 1.32-0.97 (6H,m)。

[2973] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.5, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.3, 118.9, 118.7, 118.6, 116.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 49.5, 47.7, 34.7, 33.3, 32.3, 31.4, 31.3, 29.2, 25.2, 24.5。

[2974] 实施例357: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-环丙基乙酰胺

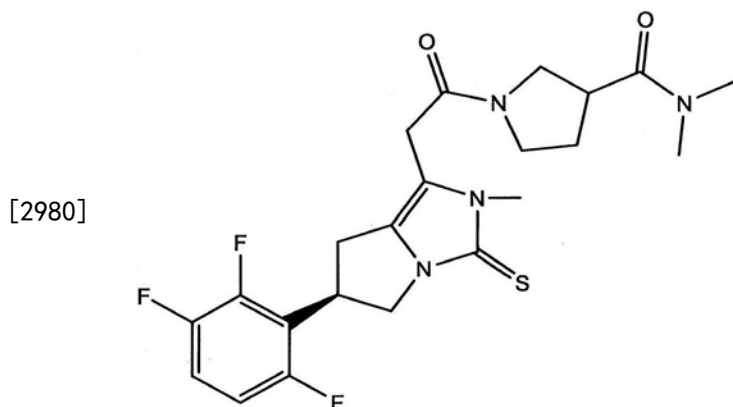


[2976] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[2977] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.19 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, ddd, $J=8.6, 4.5, 2.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.46 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.89 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$), 2.64 (1H, m), 1.69 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.14 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 0.63 (2H, m), 0.42 (2H, m)。

[2978] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.9, 161.8, 160.1, 156.8, 133, 133, 132.4, 132.3, 131, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 116, 52.4, 52.4, 31.5, 31.4, 31, 22.5, 22.1, 20.7, 5.6。

[2979] 实施例358: N,N-二甲基-1-(2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺



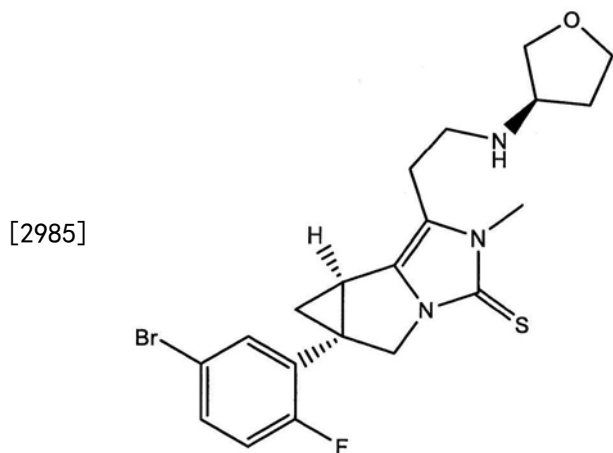
[2981] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[2982] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J=9.5$,

11.2Hz), 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.75-3.42 (5.5H, several mult.), 3.38 (3H, s), 3.37 (1H, m), 3.29 (1.5H, m), 3.03, 3.02 (3H, 3s), 2.89 (1H, m), 2.82 (3H, 4s), 2.12 (0.5H, m), 2.05 (0.5H, m), 1.97 (0.5H, m), 1.85 (0.5H, m)。

[2983] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 171.7, 171.7, 171.3, 171.3, 166.1, 166, 166, 166, 156.9, 156.9, 156.2, 156.2, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.2, 119, 118.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.3, 116.2, 116.2, 116.2, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 49.4, 48.6, 48.4, 45.8, 45.8, 45.3, 45.2, 40.2, 40, 38.3, 36.7, 35.1, 35.1, 35, 34.7, 34.7, 31.5, 30.3, 30.3, 30.2, 29.1, 29.1, 29, 27.5。

[2984] 实施例359: (5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-1-(2-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-5, 5a, 6, 6a-四氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-3(2H)-硫酮



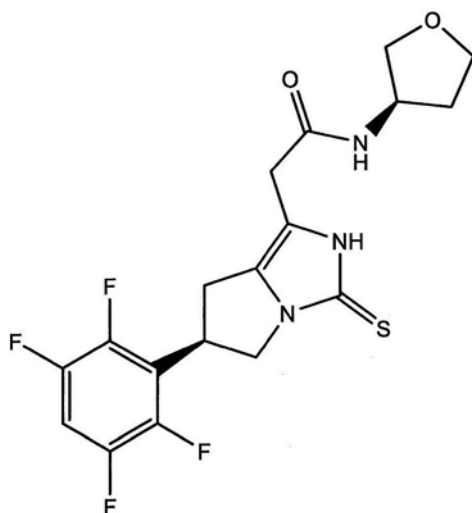
[2986] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2, 3, 5, 5a, 6, 6a-六氢环丙[3, 4]吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺(实施例279)制备且分离为米色固体。

[2987] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.58 (1H, dd, $J=6.6, 2.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, m), 7.11 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.95 (2H, m), 3.83 (1H, dd, $J=9.2, 5.9\text{Hz}$), 3.76 (1H, td, $J=8.3, 6.4\text{Hz}$), 3.65 (1H, dd, $J=9.2, 4.0\text{Hz}$), 3.52 (4H, s), 3.04-2.77 (5H, m), 2.19 (1H, td, $J=13.4, 7.6\text{Hz}$), 1.81 (1H, m), 1.70 (1H, dd, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 1.16 (1H, m)。

[2988] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 163.8, 162.2, 157.5, 134.5, 134.5, 134, 133.9, 132.7, 130.5, 130.4, 121, 119, 118.8, 118, 118, 73.5, 68.3, 59.7, 54.2, 54.1, 47.1, 33.3, 33.2, 32.2, 25.4, 23.3, 22.4。

[2989] 实施例360: 2-((R)-6-(2, 3, 5, 6-四氟苯基)-3-硫酮基-2, 5, 6, 7-四氢-3H-吡咯并[1, 2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[2990]



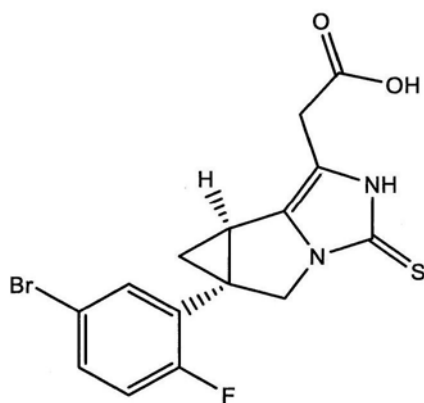
[2991] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为卡其色粉末。

[2992] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.76 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.21 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J=11.6, 9.1\text{Hz}$), 3.77 (2H, m), 3.71 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.25 (1H, m), 3.25 (2H, s), 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 2.06 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$), 1.71 (1H, m)。

[2993] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 155.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.5, 120.3, 120.2, 114.3, 105.9, 105.7, 105.6, 72.4, 66.3, 49.8, 48.4, 35.7, 32, 31.3, 29.2。

[2994] 实施例361: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[2995]



[2996] 化合物以类似于实施例2的方式从(1R, 5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备。产物分离为浅黄色固体。

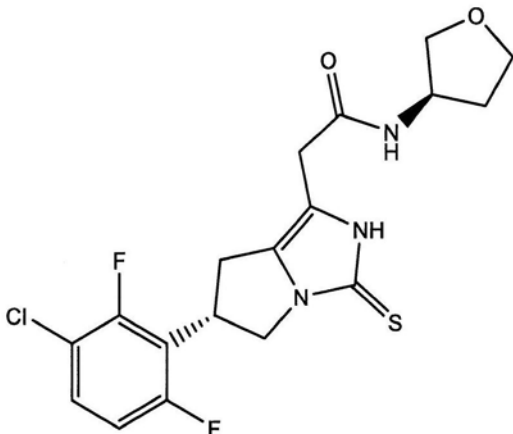
[2997] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.65 (1H, br s), 7.56 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.08 (1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.42 (2H, m), 2.88 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.66 (1H, dd, $J=8.1, 5.4\text{Hz}$), 1.10 (1H, m)。

[2998] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 171.1, 161.8, 160.1, 155.9, 132.9, 132.9, 132.3, 132.3, 131.8,

129.3, 129.2, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 113.7, 51.6, 51.6, 32.3, 30.5, 22.2, 20.6。

[2999] 实施例362: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3000]



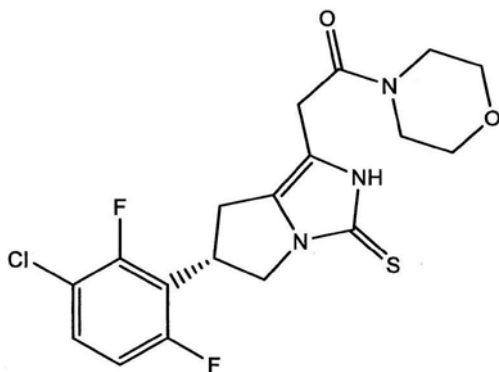
[3001] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3002] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 8.22 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.21 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, m), 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.21 (1H, dd, $J=9.0, 15.6\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.06 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[3003] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.1, 118.8, 118.7, 118.5, 116, 116, 115.9, 115.9, 114.2, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 72.4, 72.4, 66.3, 49.7, 48.5, 35.6, 32, 31.9, 31.3, 29.3。

[3004] 实施例363: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[3005]



[3006] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

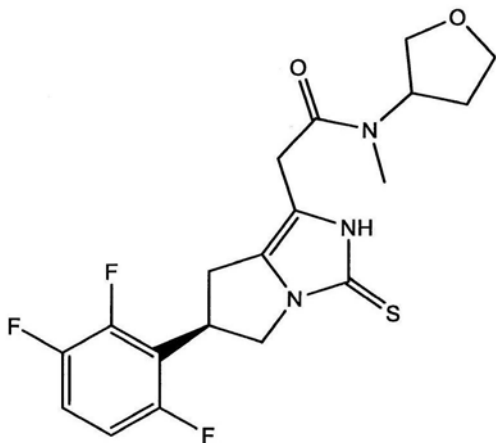
[3007] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.69 (1H, br s), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 4.45 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.1, 9.6\text{Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.4,$

7.9Hz), 3.55 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.44 (4H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.7, 8.1\text{Hz}$)。

[3008] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.3, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 66, 66, 48.6, 45.7, 41.7, 35.6, 29.3, 28.8。

[3009] 实施例364: N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)-2-((R)-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[3010]



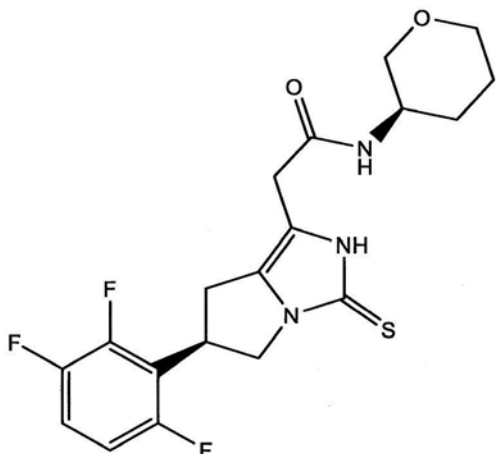
[3011] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3012] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, m), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.1\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 5.08 (0.6H, m), 4.61 (0.4H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.74 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.67 (0.8H, m), 3.64-3.53 (3H, m), 3.48 (1.2H, s), 3.21 (1H, m), 2.88 (1.8H, s), 2.83 (1H, m), 2.72 (1.2H, s), 2.10 (1H, m), 1.78 (1H, m)。

[3013] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.7, 157, 156.9, 156.9, 155.3, 155.3, 155.2, 155.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 129.2, 129.2, 119, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 114.3, 114.2, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 69.3, 69.3, 69.3, 67.1, 67.1, 56.5, 52.9, 48.5, 35.6, 30, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 29.2, 27.6。

[3014] 实施例365: N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)-2-((R)-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[3015]



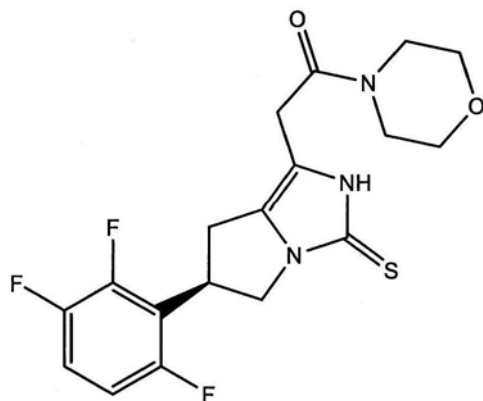
[3016] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3017] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.75 (1H, s), 7.96 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.1\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.16 (1H, m), 3.74 (1H, dd, $J=11.5, 8.1\text{Hz}$), 3.65 (3H, m), 3.33 (1H, m), 3.25 (2H, s), 3.22 (1H, dd, $J=16.0, 9.5\text{Hz}$), 3.09 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J=15.7, 8.4\text{Hz}$), 1.80 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.45 (2H, m)。

[3018] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.2, 157, 156.9, 155.3, 155.3, 155.1, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 129, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 114.4, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 70.2, 67, 48.5, 45.1, 35.6, 31.4, 29.3, 28.6, 23.9。

[3019] 实施例366: (R)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[3020]



[3021] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

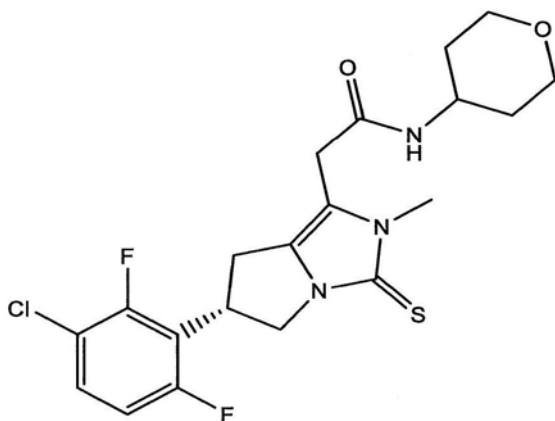
[3022] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.70 (1H, s), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 4.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.1, 9.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.6, 8.1\text{Hz}$), 3.55 (4H, m), 3.51 (2H, s), 3.45 (4H, m), 3.22 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$)。

[3023] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 157, 157, 156.9, 156.9, 155.4, 155.3, 155.3, 155.2,

149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 145.8, 129.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 114.1, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 66, 66, 48.5, 45.7, 41.7, 35.6, 29.2, 28.8。

[3024] 实施例367: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3025]



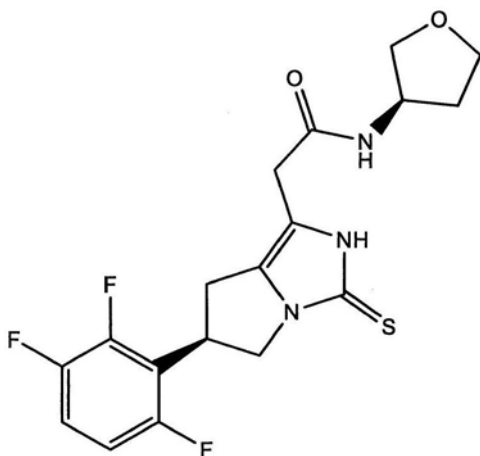
[3026] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3027] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.80 (3H, m), 3.75 (1H, m), 3.42 (2H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.33 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=9.2, 15.8\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 1.69 (2H, dt, $J=12.7, 2.2\text{Hz}$), 1.38 (2H, m)。

[3028] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 65.8, 49.5, 45.2, 34.7, 32.4, 32.4, 31.5, 31.3, 29.2。

[3029] 实施例368: 2-((R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3030]



[3031] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉

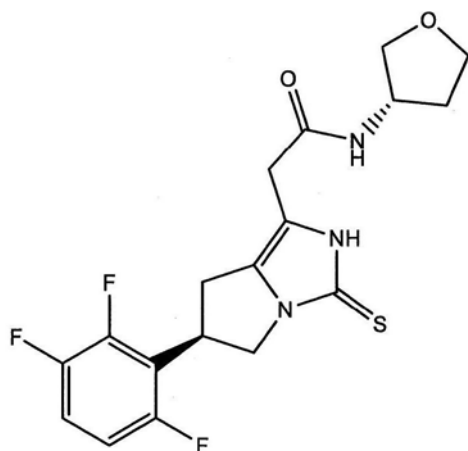
末。

[3032] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.75 (1H, s) , 8.22 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H, qd, $J=9.5, 5.1\text{Hz}$) , 7.18 (1H, tdd, $J=9.6, 9.6, 3.7, 1.8\text{Hz}$) , 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$) , 4.21 (1H, tt, $J=10.2, 3.9\text{Hz}$) , 4.16 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$) , 3.73 (3H, m) , 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$) , 3.24 (2H, s) , 3.22 (1H, m) , 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$) , 2.06 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$) , 1.71 (1H, m) 。

[3033] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 157, 156.9, 156.9, 155.4, 155.3, 155.3, 155.1, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 129.1, 118.9, 118.8, 118.7, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 114.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 72.4, 66.3, 49.8, 48.5, 35.6, 32, 31.3, 29.3。

[3034] 实施例369: 2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3035]



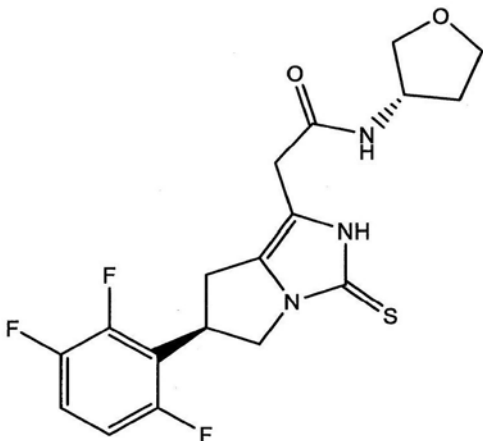
[3036] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为卡其色粉末。

[3037] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.76 (1H, br s) , 8.23 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.85 (1H, m) , 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.21 (1H, m) , 4.17 (1H, dd, $J=11.7, 9.2\text{Hz}$) , 3.77 (2H, m) , 3.71 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$) , 3.65 (1H, td, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$) , 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$) , 3.25 (2H, s) , 3.25 (1H, dd, $J=9.4, 15.8\text{Hz}$) , 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$) , 2.06 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$) , 1.71 (1H, m) 。

[3038] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 155.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.3, 105.8, 105.7, 105.5, 72.4, 66.3, 49.8, 48.4, 35.7, 31.9, 31.3, 29.2。

[3039] 实施例370: 2-((R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3040]



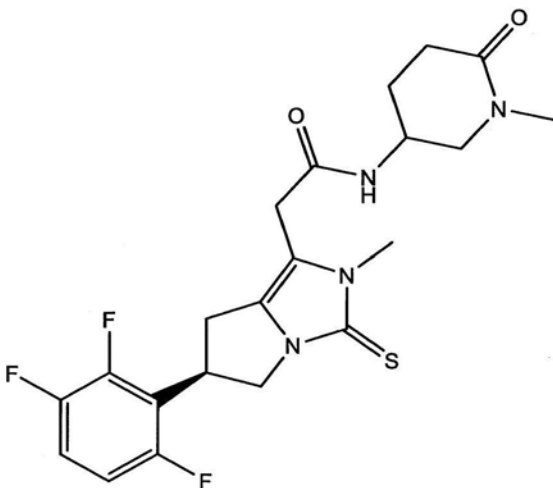
[3041] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰酮制备且分离为奶油色粉末。

[3042] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.75 (1H, br s), 8.22 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 4.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.21 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.82-3.69 (3H, m), 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.22 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J=15.7, 8.5\text{Hz}$), 2.06 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[3043] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 157, 157, 156.9, 156.9, 155.4, 155.3, 155.3, 155.1, 149.1, 149, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 129.1, 118.9, 118.8, 118.7, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 114.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 72.4, 66.3, 49.8, 48.5, 35.6, 32, 31.3, 29.3。

[3044] 实施例371: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)乙酰胺

[3045]



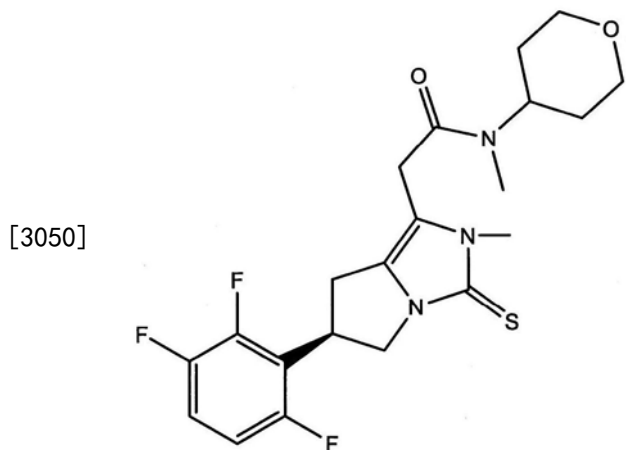
[3046] 化合物以类似于实施例22的方式从(R)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3047] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.35 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=11.2, 9.4\text{Hz}$), 4.04 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.40 (4H, m), 3.30 (1H, dd, $J=9.3, 15.8\text{Hz}$), 3.07 (1H, ddd, $J=$

12.1, 6.9, 2.2Hz), 2.91 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$), 2.77 (3H, 2s), 2.28 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.75 (1H, m)。

[3048] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 157, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.4, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 52.9, 49.5, 43.4, 43.4, 34.7, 33.9, 31.5, 31.1, 31.1, 29.2, 29, 29, 26.1。

[3049] 实施例372: (R)-N-甲基-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺



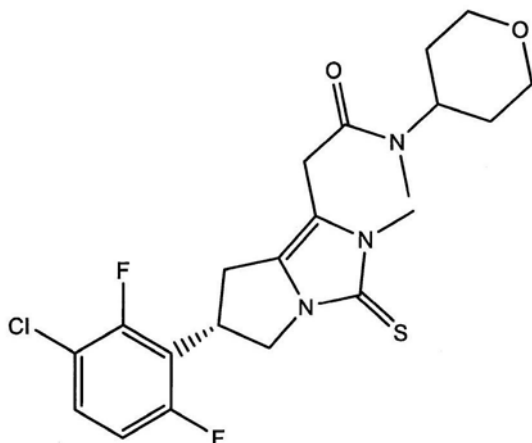
[3051] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3052] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.45 (1.6H, m), 4.24 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.90 (2.4H, m), 3.82 (1.8H, m), 3.72 (1.2H, m), 3.40 (1.8H, m), 3.30 (1.2H, m), 2.96-2.84 (2.8H, m), 2.72 (1.2H, s), 1.84-1.63 (2H, m), 1.58 (0.8H, m), 1.41 (1.2H, m)。

[3053] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.5, 157, 156.9, 156.9, 156.9, 156.2, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 128.2, 128.2, 119, 118.9, 118.9, 118.8, 116.8, 116.6, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 66.5, 66.3, 53, 49.7, 49.4, 34.8, 31.5, 31.5, 30.2, 30.2, 29.9, 29.5, 29.2, 29.2, 29.2, 29, 27.1。

[3054] 实施例373: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3055]



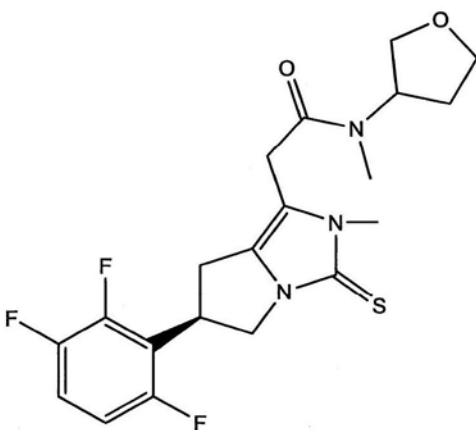
[3056] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3057] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$) , 7.21 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$) , 4.45 (1.6H, m) , 4.23 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$) , 3.98-3.84 (2.4H, m) , 3.84-3.76 (1.8H, m) , 3.72 (1.2H, m) , 3.43-3.23 (3H, m) , 3.35 (3H, s) , 2.89 (1.8H, s) , 2.86 (1H, m) , 2.72 (1.2H, s) , 1.83-1.64 (2H, m) , 1.58 (0.8H, br t, $J=10.9\text{Hz}$) , 1.40 (1.2H, m) 。

[3058] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.7, 167.5, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.2, 128.2, 119, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 116.7, 116.5, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 66.5, 66.3, 53, 49.7, 49.5, 34.8, 31.5, 31.5, 30.2, 30.2, 29.9, 29.5, 29.2, 29.2, 29.2, 29.1, 27.1。

[3059] 实施例374: N-甲基-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3060]

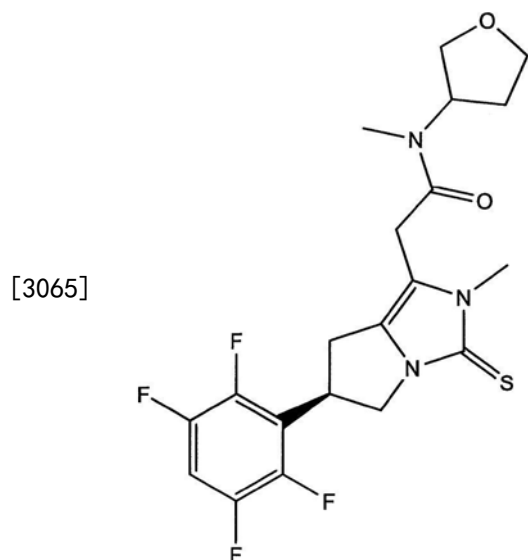


[3061] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3062] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 4.9\text{Hz}$) , 7.18 (1H, m) , 5.09 (0.6H, m) , 4.65 (0.4H, m) , 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.24 (1H, m) , 3.92 (1H, m) , 3.82 (1.8H, m) , 3.71 (2H, s) , 3.65-3.52 (2.2H, m) , 3.27 (1H, m) , 2.93 (1.8H, s) , 2.87 (1H, m) , 2.74 (1.2H, s) , 2.20 (0.4H, m) , 2.10 (0.6H, m) , 1.85 (0.4H, m) , 1.77 (0.6H, m) 。

[3063] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 167.6, 157, 156.9, 156.2, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.2, 128.1, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.6, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 111.8, 69.4, 69.4, 69.3, 69.2, 67.1, 67.1, 56.6, 56.5, 53, 49.4, 34.8, 31.5, 31.5, 30, 29.8, 29.7, 29.7, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 29.1, 27.6。

[3064] 实施例375: N-甲基-2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺



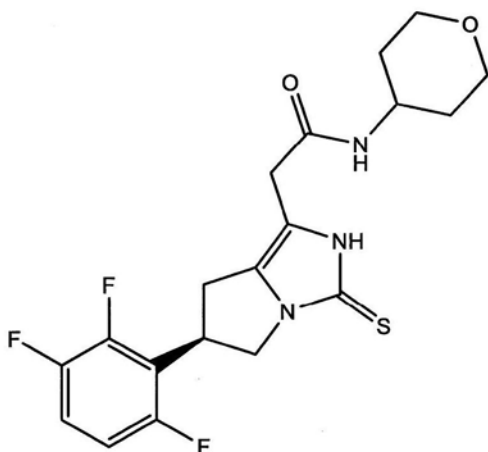
[3066] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为微黄色粉末。

[3067] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.86 (1H, m), 5.09 (0.6H, m), 4.65 (0.4H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.4\text{Hz}$), 4.25 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.92 (1H, m), 3.84 (1.8H, m), 3.76-3.65 (2H, s), 3.62 (1.2H, m), 3.56 (1H, m), 3.35 (3H, 2s), 3.29 (1H, m), 2.93 (1.8H, m), 2.89 (1H, m), 2.74 (1.2H, s), 2.20 (0.4H, m), 2.10 (0.6H, m), 1.86 (0.4H, m), 1.78 (0.6H, m)。

[3068] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 167.6, 167.6, 156.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.1, 127.9, 120.5, 120.4, 120.3, 116.6, 116.5, 105.9, 105.7, 105.6, 69.4, 69.4, 69.3, 69.2, 67.1, 67, 56.6, 56.5, 53, 49.4, 34.9, 31.5, 31.5, 30, 29.8, 29.7, 29.7, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 29, 27.6, 27.6。

[3069] 实施例376: (R)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[3070]



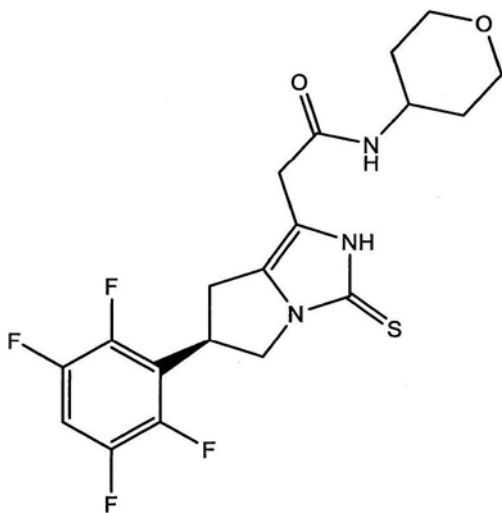
[3071] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3072] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 7.98 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 4.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.80 (2H, dt, $J=11.3, 3.3\text{Hz}$), 3.73 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.22 (1H, dd, $J=9.1, 15.5\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 1.68 (2H, m), 1.37 (2H, m)。

[3073] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 157, 156.9, 155.4, 155.3, 155.1, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 129, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 114.4, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 65.8, 48.5, 45.2, 35.6, 32.4, 31.5, 29.4。

[3074] 实施例377: (R)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[3075]



[3076] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色粉末。

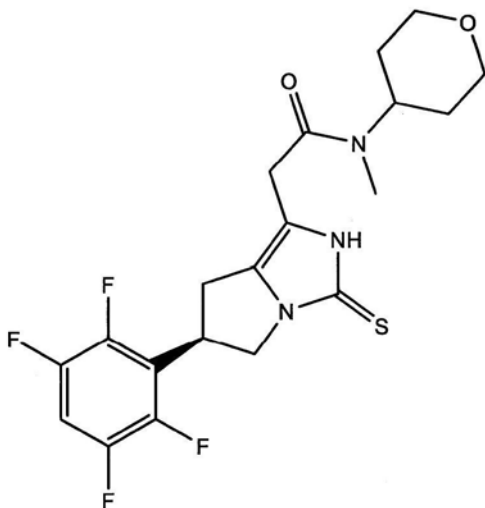
[3077] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.76 (1H, s), 7.98 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.89-3.67 (4H, m), 3.32 (2H, m), 3.25 (1H, dd, $J=9.2, 16.1\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 2.88 (1H, dd, $J=8.1, 15.8\text{Hz}$), 1.67 (2H, m), 1.37 (2H, m)。

[3078] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 155.1, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 145.4,

145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.9, 120.5, 120.4, 120.3, 114.4, 105.9, 105.7, 105.6, 65.8, 48.4, 45.2, 35.7, 32.4, 31.5, 29.3。

[3079] 实施例378: (R)-N-甲基-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3080]



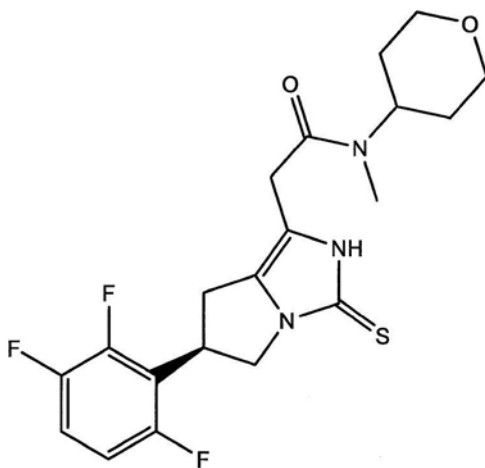
[3081] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为米色粉末。

[3082] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.71 (1H, br s), 7.85 (1H, m), 4.47 (1.6H, m), 4.18 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.88 (2.4H, m), 3.78 (1H, m), 3.58, 3.49 (2H, 2s), 3.33 (2H, m), 3.25 (1H, m), 2.84 (2.8H, s), 2.70 (1.2H, s), 1.85-1.62 (2H, m), 1.51 (0.8H, m), 1.38 (1.2H, m)。

[3083] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 155.1, 146.5, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.9, 144.8, 144.8, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129.1, 129, 120.5, 114.5, 114.3, 105.9, 105.7, 105.5, 66.5, 66.3, 53, 49.6, 48.5, 35.8, 30.3, 30.2, 30, 29.6, 29.3, 29.2, 29.2, 27。

[3084] 实施例379: (R)-N-甲基-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3085]



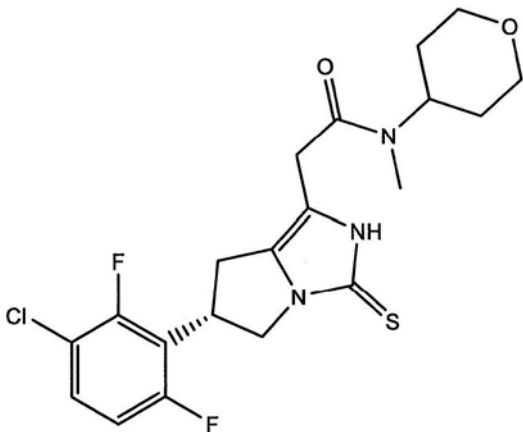
[3086] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为奶油色粉末。

[3087] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.69 (1H, s), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.44 (1.6H, m), 4.17 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.88 (2.4H, m), 3.74 (1H, dd, $J=11.3, 8.2\text{Hz}$), 3.57 (0.8H, m), 3.49 (1.2H, m), 3.40-3.30 (2H, m), 3.22 (1H, m), 2.84 (2.8H, m), 2.70 (1.2H, s), 1.83-1.62 (2H, m), 1.52 (0.8H, m), 1.37 (1.2H, m)。

[3088] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 156.9, 156.9, 155.3, 155.3, 155.1, 155.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 129.2, 129.2, 119, 119, 118.9, 118.9, 118.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.3, 114.5, 114.3, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 66.5, 66.2, 53, 49.6, 48.5, 35.6, 30.3, 30.2, 30, 29.6, 29.4, 29.2, 27。

[3089] 实施例380: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3090]



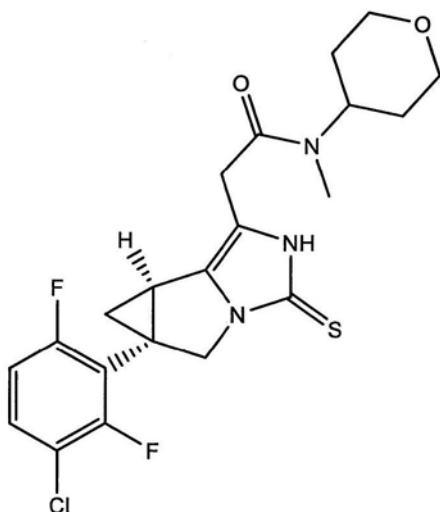
[3091] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-3,5,6,7-四氢-2H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酮制备且分离为灰白色固体。

[3092] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.69 (1H, br s), 7.61 (1H, td, $J=8.6, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 4.45 (1.6H, m), 4.16 (1H, br t, $J=10.3\text{Hz}$), 3.88 (2.4H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 8.0\text{Hz}$), 3.57 (1.2H, m), 3.49 (1.8H, m), 3.39 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.31 (1H, dd, $J=4.5, 2.2\text{Hz}$), 3.22 (1H, m), 2.84 (2H, s), 2.70 (1H, s), 1.71 (2H, m), 1.52 (1H, br t, $J=12.5\text{Hz}$), 1.37 (1H, m)。

[3093] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 155.1, 155, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.3, 129.2, 119, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.4, 114.2, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 66.5, 66.5, 66.2, 53, 49.6, 48.6, 35.6, 30.3, 30.2, 30, 29.6, 29.4, 29.2, 29.2, 27。

[3094] 实施例381: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3095]



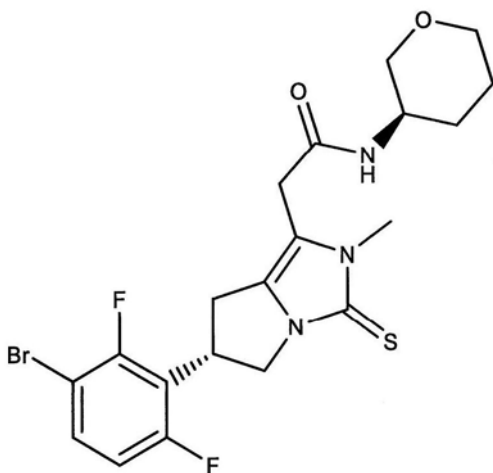
[3096] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5a*S*,6a*R*)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-1-(1*H*-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为黄色固体。

[3097] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.63 (1*H*, br d, $J=13.5\text{Hz}$), 7.63 (1*H*, m), 7.20 (1*H*, br t, $J=9.2\text{Hz}$), 4.49 (0.6*H*, m), 4.18–3.92 (1.8*H*, m), 3.89 (2*H*, m), 3.72 (0.6*H*, m), 3.70–3.48 (2*H*, m), 3.45–3.30 (2*H*, m), 2.90–2.63 (4*H*, m), 1.84–1.15 (6*H*, m)。

[3098] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 161.2, 159.6, 157.8, 157.7, 156.1, 156.1, 155.9, 155.8, 131.5, 131.3, 130.3, 130.3, 130.3, 130.3, 130.2, 117.1, 116.9, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 114.5, 114.2, 112.9, 112.9, 112.8, 66.5, 66.5, 66.3, 64.9, 52.9, 51.4, 51.4, 49.6, 49.4, 30.2, 29.6, 29.3, 29.2, 29.2, 27.1, 26.5, 26.4, 21.8, 21.7, 21.3, 21.2。

[3099] 实施例382: 2-((*S*)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-*N*-((*R*)-四氢-2*H*-吡喃-3-基)乙酰胺

[3100]



[3101] 化合物以类似于实施例34的方式从(*S*)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

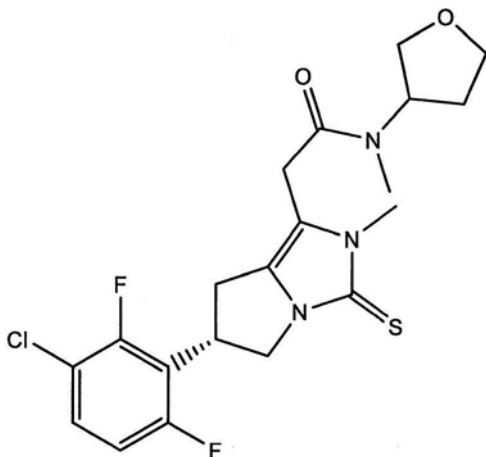
[3102] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1*H*, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72 (1*H*, td, $J=8.5, 5.8\text{Hz}$), 7.17 (1*H*, m), 4.44 (1*H*, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.22 (1*H*, m), 3.79 (1*H*, dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$), 3.65 (3*H*, m), 3.44 (2*H*, m), 3.39 (3*H*, s), 3.33 (1*H*, m), 3.28 (1*H*, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 3.11 (1*H*, m), 2.87

(1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$), 1.80 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.46 (2H, m)。

[3103] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.3, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.1, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 113.6, 112.3, 112.1, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 70.1, 67, 49.6, 45.1, 34.8, 31.5, 31.2, 29.2, 28.5, 23.8。

[3104] 实施例383: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3105]



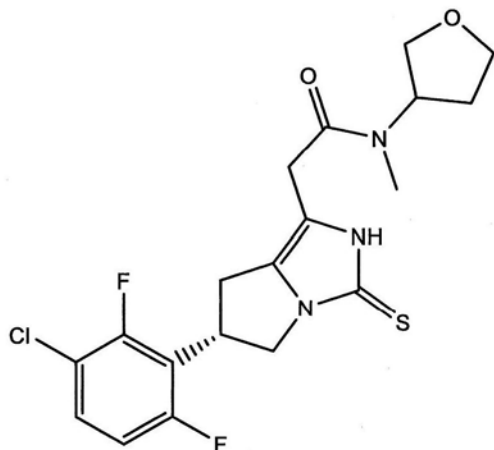
[3106] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[3107] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 5.09 (0.6H, m), 4.65 (0.4H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.23 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.81 (1.8H, m), 3.75-3.65 (2H, m), 3.65-3.59 (1.2H, m), 3.56 (1H, m), 3.35 (3H, 2s), 3.26 (1H, m), 2.93 (1.8H, s), 2.85 (1H, m), 2.74 (1.2H, s), 2.20 (0.4H, m), 2.10 (0.6H, m), 1.85 (0.4H, m), 1.77 (0.6H, m)。

[3108] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 167.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.2, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.3, 128.1, 118.9, 118.8, 118.6, 116.5, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 69.4, 69.4, 69.3, 69.2, 67.1, 67, 56.6, 56.5, 53, 49.5, 34.8, 31.5, 31.5, 29.9, 29.8, 29.7, 29.7, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 27.6。

[3109] 实施例384: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3110]



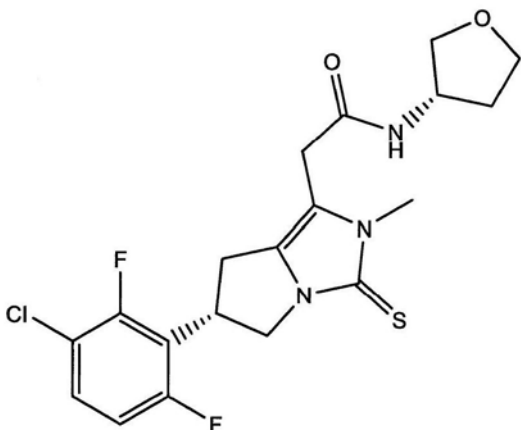
[3111] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[3112] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, m), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 5.08 (0.6H, m), 4.61 (0.4H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.66 (0.8H, dd, $J=7.3, 5.9\text{Hz}$), 3.63-3.52 (3H, m), 3.48 (1.2H, s), 3.21 (1H, m), 2.88 (1.8H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 2.82 (1H, m), 2.72 (1.2H, s), 2.22-2.02 (1H, m), 1.88-1.67 (1H, m)。

[3113] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 167.7, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.5, 155.1, 155.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.3, 129.2, 118.9, 118.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.3, 114.2, 114.2, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 69.3, 69.3, 69.3, 67.1, 67.1, 67, 56.5, 52.9, 48.6, 35.6, 30, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 27.6。

[3114] 实施例385: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3115]



[3116] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

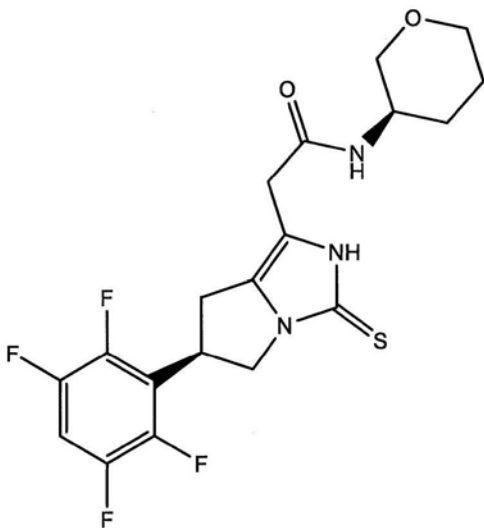
[3117] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=9.0, 5.9\text{Hz}$), 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $J=8.9, 3.5\text{Hz}$), 3.43 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.29

(1H, dd, J=15.9, 9.5Hz), 2.89 (1H, dd, J=15.8, 8.1Hz), 2.08 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[3118] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 167.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 72.3, 66.3, 49.8, 49.5, 34.7, 32, 31.5, 31.1, 29.2。

[3119] 实施例386: N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)-2-((R)-3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[3120]



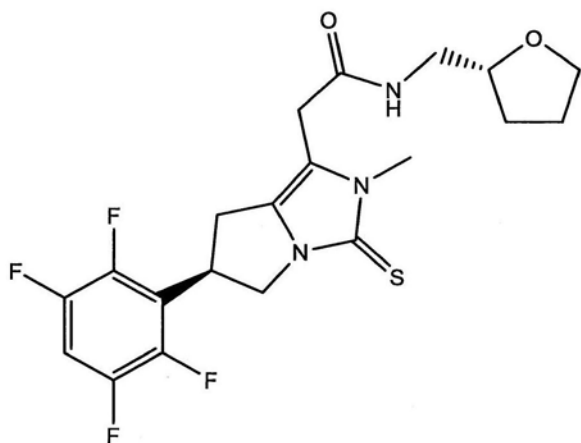
[3121] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为浅米色粉末。

[3122] ^1H NMR (DMSO_{d6}): 11.76 (1H, s), 7.97 (1H, br d, J=7.5Hz), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, J=8.5Hz), 4.17 (1H, dd, J=11.4, 9.3Hz), 3.77 (1H, dd, J=11.7, 7.8Hz), 3.65 (3H, m), 3.34 (1H, m), 3.25 (2H, s), 3.25 (1H, dd, J=9.5, 15.6Hz), 3.09 (1H, m), 2.88 (1H, br dd, J=15.7, 8.1Hz), 1.80 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.45 (2H, m)。

[3123] ^{13}C NMR (DMSO_{d6}): 167.2, 155.1, 146.4, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.8, 120.5, 120.4, 120.3, 114.4, 105.9, 105.7, 105.5, 70.2, 67, 48.4, 45.1, 35.7, 31.4, 29.2, 28.6, 23.9。

[3124] 实施例387: 2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[3125]



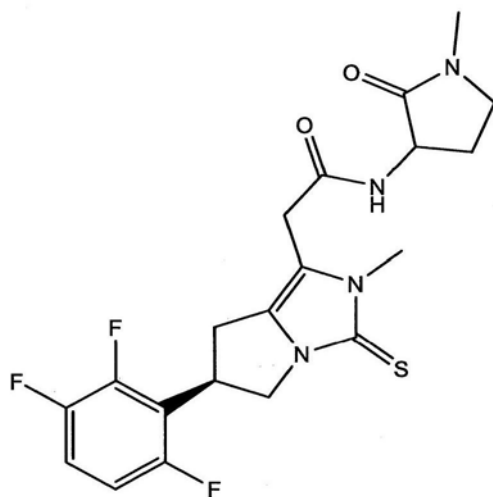
[3126] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色粉末。

[3127] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.18 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.86 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.83 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.46 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.31 (1H, dd, $J=9.5, 16.0\text{Hz}$), 3.16 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 1.92–1.72 (3H, m), 1.46 (1H, m)。

[3128] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.8, 156.2, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.4, 120.3, 120.2, 116.5, 105.9, 105.7, 105.6, 77, 67.1, 49.4, 42.9, 34.9, 31.4, 31.2, 29, 28.4, 25.1。

[3129] 实施例388: N-(1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[3130]



[3131] 化合物以类似于实施例22的方式从(R)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

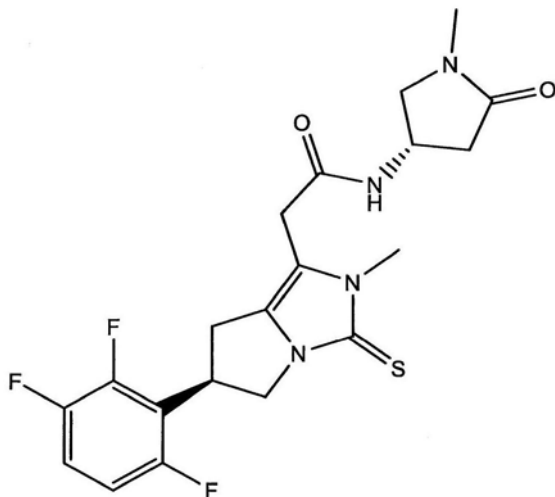
[3132] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.40 (1H, dd, $J=14.0, 8.1\text{Hz}$), 7.48 (1H, qd, $J=9.3, 5.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.82 (1H, dd, $J=11.4, 8.2\text{Hz}$), 3.53–3.43

(2H,m), 3.42 (3H,m), 3.37-3.28 (1H,m), 3.26 (2H,m), 2.93 (1H,m), 2.73 (3H,2s), 2.27 (1H,m), 1.76 (1H,m)。

[3133] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 171.3, 167.7, 157, 156.9, 156.3, 155.4, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.7, 128.6, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 118.6, 118.5, 116.5, 116.5, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.3, 116.2, 116.1, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 50.2, 50.1, 49.4, 45.3, 34.8, 31.4, 31.3, 31.3, 29.7, 29.1, 25.7, 25.7。

[3134] 实施例389: 2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酰胺

[3135]



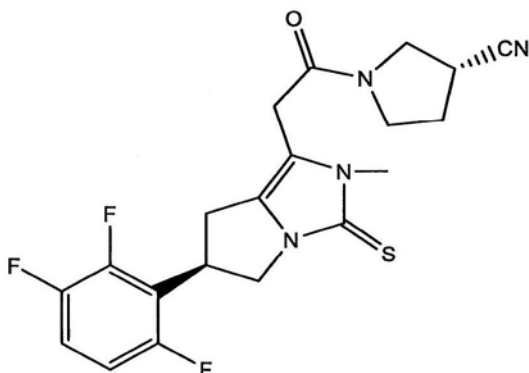
[3136] 化合物以类似于实施例22的方式从(R)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3137] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.54 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.28 (1H, m), 4.23 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 8.0\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=10.3, 7.0\text{Hz}$), 3.44 (2H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.30 (1H, br dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 3.11 (1H, dd, $J=10.2, 3.6\text{Hz}$), 2.90 (1H, br dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 2.70 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J=16.8, 8.6\text{Hz}$), 2.11 (1H, dd, $J=16.9, 4.1\text{Hz}$)。

[3138] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 171.6, 167.7, 157, 156.9, 156.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.4, 145.9, 145.8, 128.5, 118.9, 118.8, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 116.2, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 55.1, 49.5, 42.4, 36.8, 34.7, 31.5, 31.1, 29.1, 28.9。

[3139] 实施例390: (R)-1-(2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲腈

[3140]



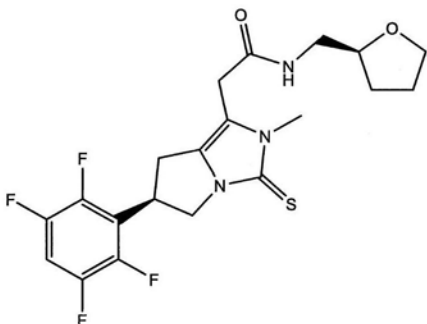
[3141] 化合物以类似于实施例25的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3142] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.48 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$) , 7.19 (1H, m) , 4.44 (1H, m) , 4.25 (1H, m) , 3.91-3.38 (8H, m) , 3.38 (3H, s) , 3.29 (1H, m) , 2.90 (1H, m) , 2.32 (0.5H, m) , 2.23 (1H, m) , 2.10 (0.5H, m) 。

[3143] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.6, 166.4, 157, 156.9, 156.9, 156.3, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.4, 128.3, 121.1, 120.9, 118.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 115.9, 115.9, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 48.7, 48.6, 44.8, 44.6, 34.7, 31.5, 30.2, 30.1, 29.6, 29.1, 28.1, 28, 26.5。

[3144] 实施例391: 2-((R)-2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[3145]



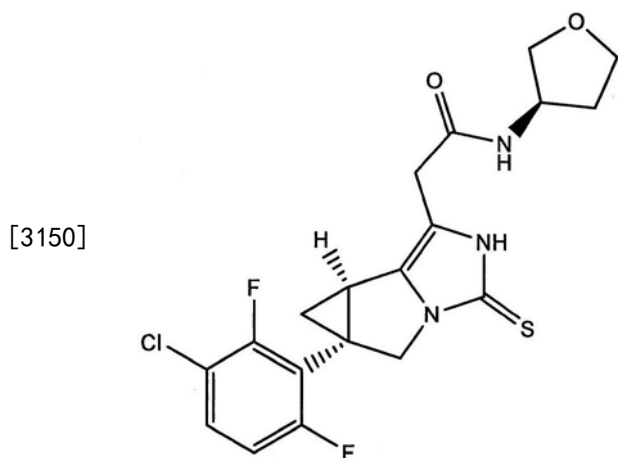
[3146] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3147] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.18 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) , 7.86 (1H, m) , 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.24 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$) , 3.83 (2H, m) , 3.73 (1H, m) , 3.59 (1H, m) , 3.46 (2H, m) , 3.40 (3H, s) , 3.31 (1H, dd, $J=9.5, 16.0\text{Hz}$) , 3.16 (1H, m) , 3.10 (1H, m) , 2.93 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$) , 1.92-1.72 (3H, m) , 1.46 (1H, m) 。

[3148] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.8, 156.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7,

143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.4, 120.3, 120.2, 116.5, 105.9, 105.7, 105.6, 77, 67.1, 49.4, 42.9, 34.9, 31.5, 31.2, 29, 28.4, 25.1。

[3149] 实施例392: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

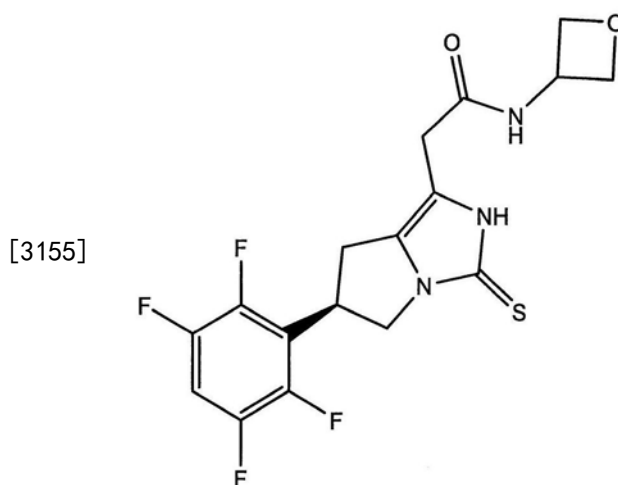


[3151] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为卡其色固体。

[3152] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.69 (1H, s), 8.26 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.63 (1H, td, $J=8.6, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 4.24 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.78 (1H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.73 (2H, m), 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.48 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.31 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J=8.3, 4.5\text{Hz}$), 2.08 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$), 1.74 (1H, m), 1.66 (1H, dd, $J=8.1, 5.5\text{Hz}$), 1.24 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$)。

[3153] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 161.2, 161.2, 159.6, 159.5, 157.8, 157.7, 156.1, 156.1, 155.8, 131.3, 130.3, 130.2, 117.2, 117.1, 117.1, 116.9, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 114.3, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 72.4, 66.3, 51.4, 49.8, 32, 31.3, 26.3, 21.6, 21.6, 21.3。

[3154] 实施例393: (R)-N-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

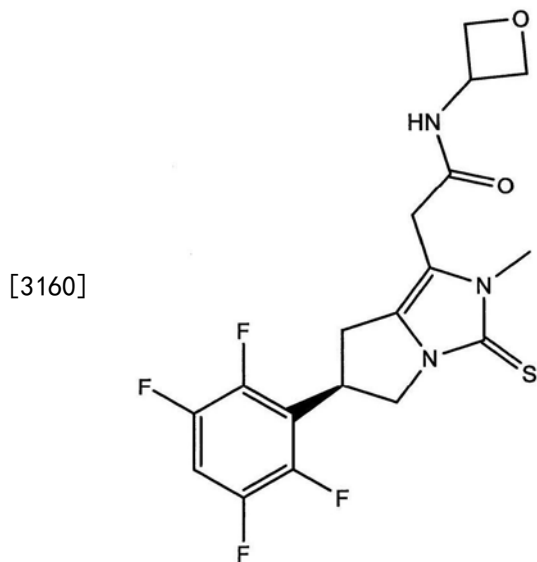


[3156] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色粉末。

[3157] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.77 (1H, s) , 8.72 (1H, br d, $J=6.5\text{Hz}$) , 7.85 (1H, m) , 4.76 (1H, m) , 4.69 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.41 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 4.17 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$) , 3.77 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$) , 3.28 (2H, s) , 3.25 (1H, br dd, $J=15.9, 9.5\text{Hz}$) , 2.88 (1H, br dd, $J=15.8, 8.0\text{Hz}$) .

[3158] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.4, 155.3, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 129.2, 120.4, 120.3, 120.2, 114, 105.9, 105.7, 105.6, 77, 48.4, 44.1, 35.7, 31.2, 29.2.

[3159] 实施例394: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺



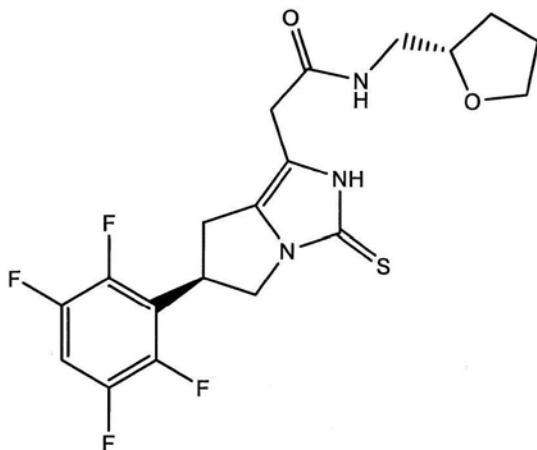
[3161] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为白色粉末。

[3162] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.85 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.86 (1H, m) , 4.78 (1H, m) , 4.70 (2H, m) , 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.41 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$) , 4.26 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$) , 3.86 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$) , 3.48 (2H, m) , 3.39 (3H, m) , 3.33 (1H, dd, $J=9.5, 16\text{Hz}$) , 2.94 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$) 。

[3163] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.4, 156.3, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 128.4, 120.4, 120.3, 120.2, 116.1, 105.9, 105.7, 105.6, 77, 49.4, 44.2, 34.9, 31.5, 31, 29.

[3164] 实施例395: 2-((R)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺

[3165]



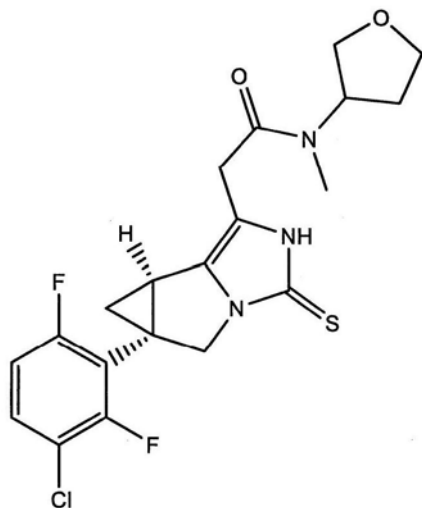
[3166] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色粉末。

[3167] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 8.03 (1H, br t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=11.2, 9.5\text{Hz}$), 3.81 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J=11.5, 7.8\text{Hz}$), 3.72 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.26 (2H, s), 3.24 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.88 (1H, br dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 1.94–1.68 (3H, m), 1.46 (1H, m)。

[3168] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 155.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 128.9, 120.4, 120.3, 120.2, 114.4, 105.9, 105.7, 105.6, 77, 67.1, 48.4, 42.9, 35.7, 31.4, 29.2, 28.5, 25.1。

[3169] 实施例396: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3170]



[3171] 化合物以类似于实施例221的步骤2的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为黄色固体。

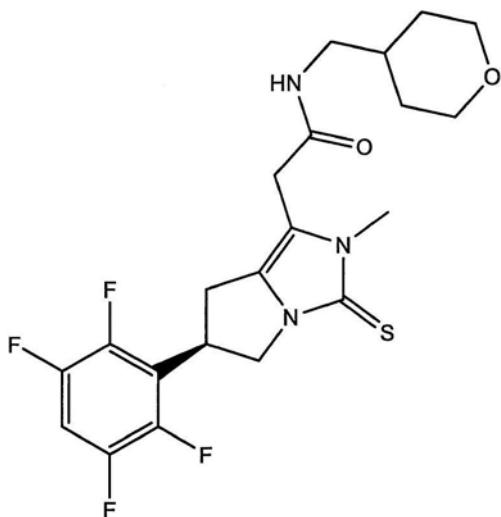
[3172] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.62 (1H, br s), 7.63 (1H, td, $J=8.6, 5.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, br t, $J=8.9\text{Hz}$), 5.11 (0.6H, br s), 4.67 (0.4H, m), 4.04 (1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.92 (1H, m),

3.80-3.48 (6H,m) , 2.90 (1.8H,br s) , 2.71 (1.2H,m) , 2.67 (1H,m) , 2.25-2.01 (1H,m) , 1.92-1.72 (1H,m) , 1.67 (1H,m) , 1.24 (1H,m) 。

[3173] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.3, 167.7, 161.2, 161.2, 159.6, 159.5, 157.8, 157.8, 156.1, 156.1, 156, 155.9, 155.9, 131.4, 130.3, 130.2, 117.1, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 114.3, 114.2, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 69.3, 69.3, 69.3, 67.1, 67.1, 67.1, 67, 56.5, 52.9, 51.4, 29.9, 29.8, 29.7, 29.2, 29.2, 27.6, 26.4, 21.8, 21.7, 21.7, 21.7, 21.2, 21.1。

[3174] 实施例397: (R)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

[3175]



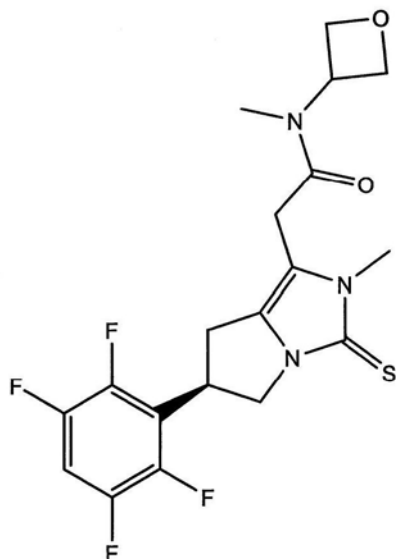
[3176] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅奶油色粉末。

[3177] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.10 (1H,br t, $J=5.7\text{Hz}$) , 7.86 (1H,m) , 4.48 (1H,quin, $J=8.5\text{Hz}$) , 4.24 (1H,dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$) , 3.82 (3H,m) , 3.44 (2H,m) , 3.40 (3H,s) , 3.31 (1H,m) , 3.22 (2H,m) , 2.95 (3H,m) , 1.62 (1H,m) , 1.51 (2H,br d, $J=12.5\text{Hz}$) , 1.12 (2H,m) 。

[3178] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.8, 156.2, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.4, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 120.4, 120.3, 120.2, 116.6, 105.9, 105.7, 105.6, 66.7, 49.4, 44.5, 34.9, 34.7, 31.5, 31.2, 30.4, 29.1。

[3179] 实施例398: (R)-N-甲基-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3180]



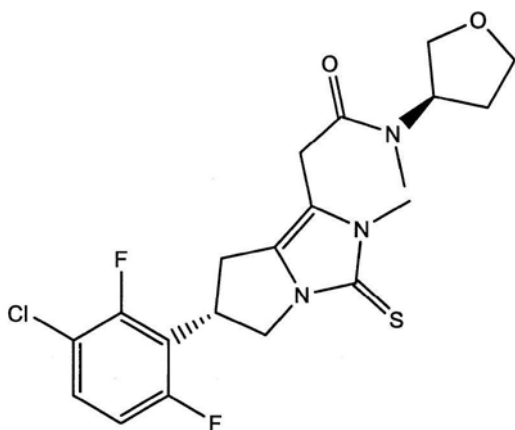
[3181] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3182] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.86 (1H, m), 5.24 (1H, m), 4.72 (1.4H, m), 4.65 (1.3H, br t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59 (1.3H, m), 4.48 (1H, quin, $J=8.3\text{Hz}$), 4.24 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.76, 3.73 (2H, 2s), 3.33 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.11 (1.8H, s), 3.04 (1.2H, s), 2.88 (1H, m)。

[3183] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 156.3, 146.4, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 128.2, 128, 120.5, 120.4, 120.3, 116.3, 116.2, 105.9, 105.7, 105.6, 74.6, 74.6, 74.2, 74.2, 51, 49.4, 49.2, 34.9, 31.5, 31.5, 30.7, 29.6, 29.3, 29, 29, 27.9。

[3184] 实施例399: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3185]



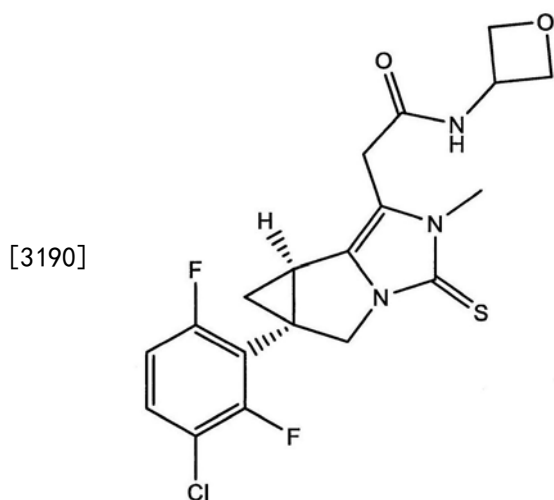
[3186] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(2-甲基-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[3187] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 5.09 (0.6H, m), 4.65 (0.4H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.23 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.82 (2H, m), 3.70 (2H, m),

3.63 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.35 (3H, 2s), 3.26 (1H, m), 2.94 (1.8H, s), 2.86 (1H, m), 2.74 (1.2H, s), 2.21 (0.4H, m), 2.09 (0.6H, m), 1.86 (0.4H, m), 1.76 (0.6H, m)。

[3188] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.2, 167.6, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.3, 128.1, 118.9, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 69.4, 69.2, 67.1, 67.1, 56.6, 53, 49.5, 34.8, 34.8, 31.5, 31.5, 30, 29.8, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 27.6。

[3189] 实施例400: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺



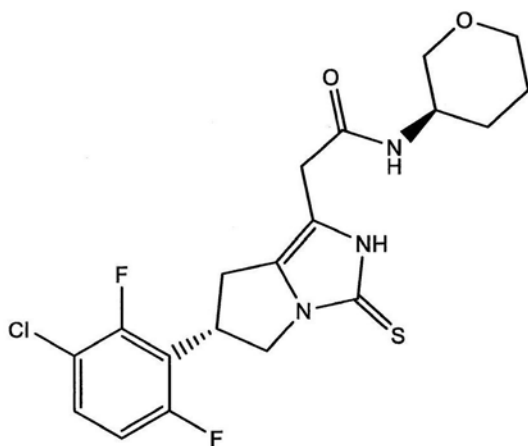
[3191] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3192] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.90 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 4.81 (1H, m), 4.72 (2H, m), 4.44 (2H, td, $J=6.4, 1.5\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.56 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.79 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.69 (1H, dd, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$), 1.27 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[3193] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.9, 156.2, 156.1, 130.8, 130.3, 130.2, 117, 116.9, 116.8, 116.1, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 77, 77, 52.2, 44.2, 31.5, 31, 25.6, 21.6, 21.2。

[3194] 实施例401: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[3195]



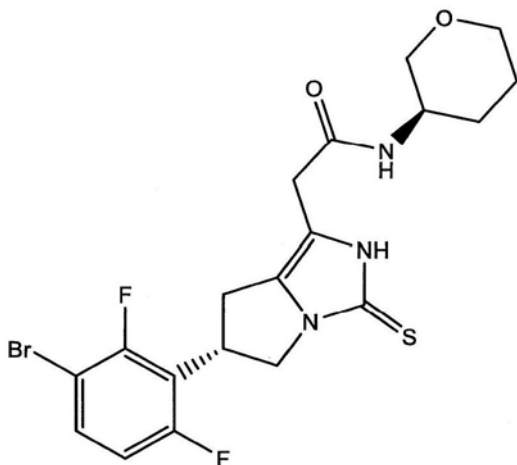
[3196] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[3197] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 7.96 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.21 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.65 (3H, m), 3.31 (1H, m), 3.26 (2H, s), 3.23 (1H, dd, $J=9.4, 15.9\text{Hz}$), 3.08 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 1.80 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.45 (2H, m)。

[3198] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.2, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.3, 113.2, 113.2, 113.1, 113.1, 70.2, 67, 48.5, 35.6, 31.4, 29.3, 28.6, 23.9。

[3199] 实施例402: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[3200]



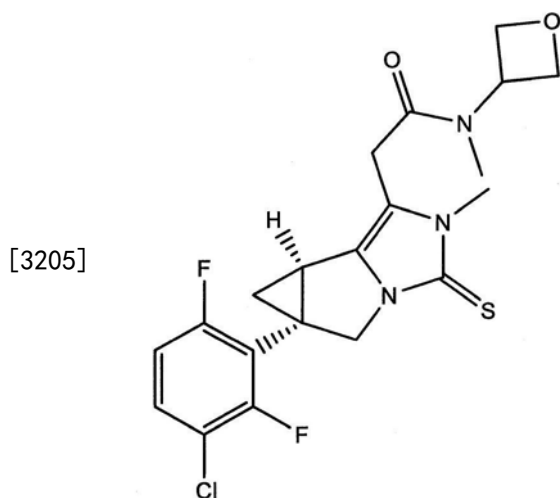
[3201] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3202] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.74 (1H, s), 7.96 (1H, br d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.72 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.65 (3H, m), 3.34 (1H, m), 3.25 (2H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J=16.0, 9.1\text{Hz}$), 3.09 (1H, dd, $J=10.5, 7.8\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 1.79 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.45 (2H, m)。

[3203] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.2, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9,

155.1, 132.5, 132.4, 129, 118.8, 118.7, 118.6, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 70.2, 67, 48.6, 45.1, 35.6, 31.4, 29.4, 28.6, 23.9。

[3204] 实施例403: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

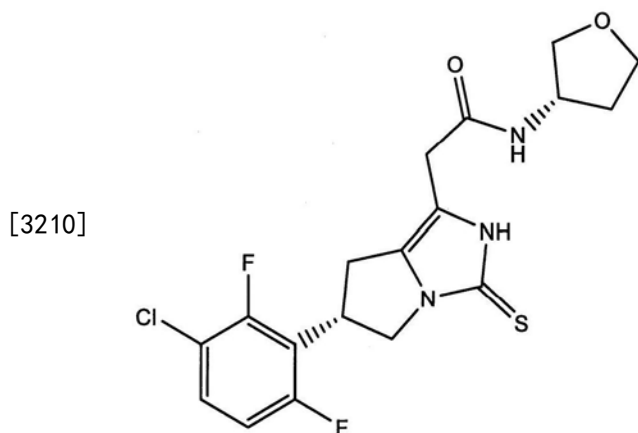


[3206] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3207] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 5.29 (1H, m), 4.76, 4.67, 4.60 (4H, 3m), 4.11 (1H, m), 3.84 (3H, m), 3.29 (3H, 2s), 3.16 (1.8H, m), 3.06 (1.2H, s), 2.76 (0.6H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 2.69 (0.4H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.68 (1H, m), 1.25 (0.6H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 1.22 (0.4H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[3208] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.9, 156.2, 156.1, 130.6, 130.3, 130.3, 130.2, 117, 117, 116.9, 116.8, 116.8, 116.3, 116.2, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 74.7, 74.6, 74.3, 74.2, 52.2, 52.2, 51.1, 49.1, 31.5, 31.5, 31.4, 30.7, 29.8, 29.4, 27.9, 25.7, 21.7, 21.2, 21.1。

[3209] 实施例404: 2-((S)-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺



[3211] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰

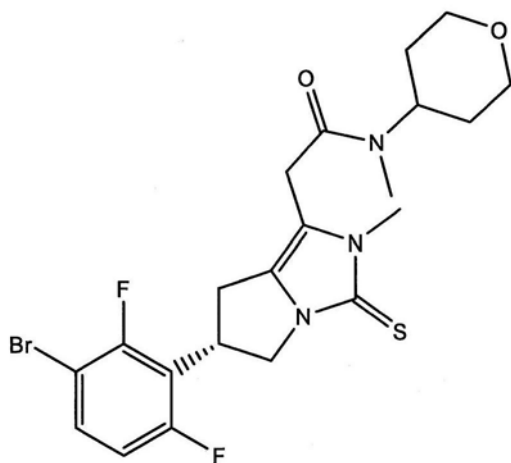
白色固体。

[3212] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.75 (1H, s), 8.22 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.21 (1H, tt, $J=10.1, 3.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.73 (3H, m), 3.65 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.45 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.24 (2H, s), 3.22 (1H, dd, $J=6.3, 11.7\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.6, 8.1\text{Hz}$), 2.07 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[3213] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.1, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 129.1, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 114.2, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 72.4, 66.3, 49.8, 48.5, 35.6, 32, 31.3, 29.3。

[3214] 实施例405: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3215]



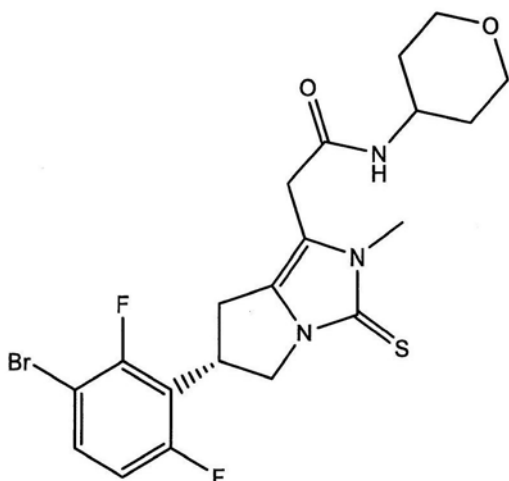
[3216] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3217] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.72 (1H, td, $J=8.4, 5.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, br t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.38-4.52 (1.6H, m), 4.22 (1H, m), 3.94 (0.4H, m), 3.90 (2H, m), 3.76-3.85 (1.8H, m), 3.72 (1.2H, s), 3.37 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.28 (1H, m), 2.89 (1.8H, s), 2.82-2.88 (1H, m), 2.72 (1.2H, s), 1.74-1.82 (0.8H, m), 1.64-1.74 (1.2H, m), 1.54-1.63 (0.8H, m), 1.37-1.46 (1.2H, m)。

[3218] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.7, 167.5, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 156.1, 155.9, 155.8, 132.5, 132.4, 128.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.7, 116.5, 116.3, 113.8, 113.6, 104.1, 103.9, 66.5, 66.3, 52.9, 49.7, 49.6, 34.8, 31.5, 31.5, 30.2, 30.2, 29.9, 29.5, 29.2, 29.1, 27.1。

[3219] 实施例406: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3220]



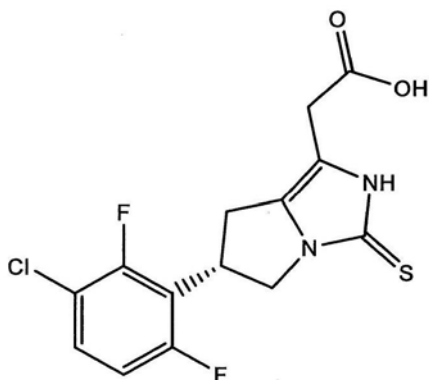
[3221] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3222] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.68-7.79 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.71-3.83 (4H, m), 3.42 (2H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.33 (2H, m), 3.28 (1H, dd, $J=15.9, 9.6\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 1.64-1.73 (2H, m), 1.30-1.46 (2H, m)。

[3223] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 113.8, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 65.8, 49.6, 45.2, 34.8, 32.4, 31.5, 31.3, 29.2。

[3224] 实施例407: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[3225]



[3226] 化合物以类似于实施例3的方式从(4S)-4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为灰白色固体。

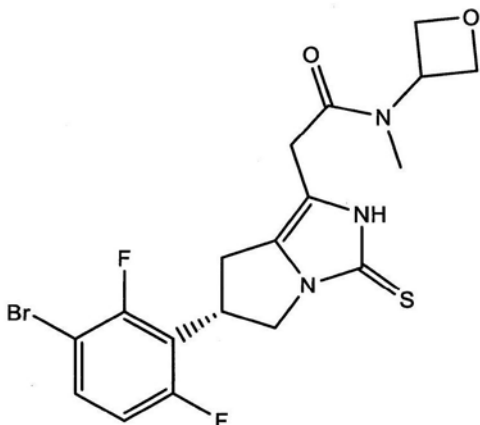
[3227] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.56 (1H, br s), 11.78 (1H, s), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 4.46 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.41 (2H, s), 3.26 (1H, dd, $J=9.3, 15.8\text{Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$)。

[3228] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.7, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 155.3, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 129.6, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 113.4, 113.3,

113.2, 113.1, 113.1, 48.6, 35.6, 29.9, 29.2。

[3229] 实施例408: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3230]



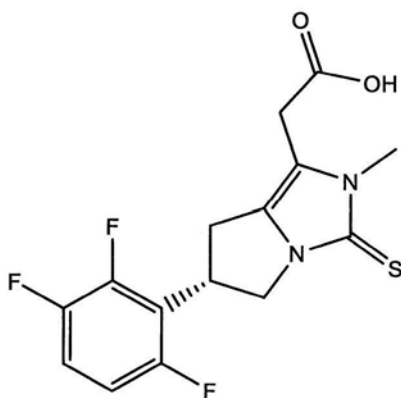
[3231] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3232] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.67 (1H, br s), 7.72 (1H, td, $J=8.4, 5.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 5.22 (1H, m), 4.70 (1.33H, m), 4.63 (1.3H, m), 4.58 (1.3H, m), 4.44 (1H, m), 4.15 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.51, 3.48 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.06, 3.02 (3H, 2s), 2.80 (1H, m)。

[3233] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 160.8, 160.8, 159.2, 157.5, 157.5, 155.9, 155.8, 155.2, 155.1, 132.5, 132.4, 129.4, 129.3, 118.9, 118.7, 118.6, 114, 113.9, 113.8, 113.6, 104.1, 103.9, 74.6, 74.6, 74.2, 51, 49.1, 48.6, 35.7, 30.8, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 28。

[3234] 实施例409: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[3235]



[3236] 化合物以类似于实施例229的方式从(4S)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-(2,3,6-三氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为灰白色粉末。

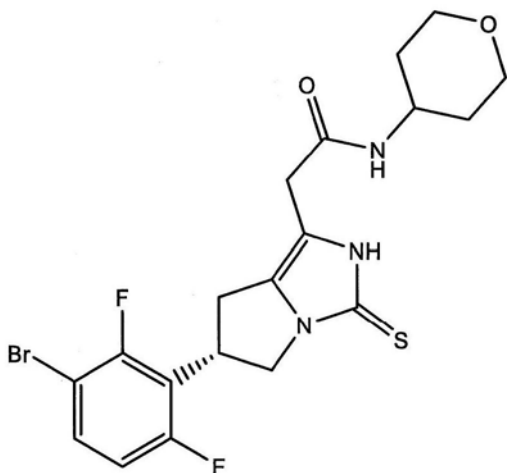
[3237] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.73 (1H, br s), 12.74 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.65 (2H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.34 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J=15.9, 8.1\text{Hz}$)。

[3238] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.8, 156.9, 156.9, 156.4, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.7,

118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 115.6, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 34.7, 31.4, 29.8, 29.1。

[3239] 实施例410: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3240]



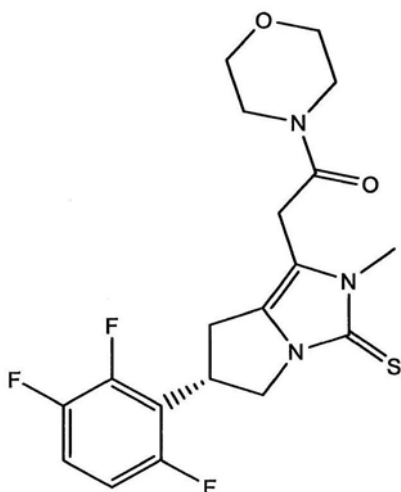
[3241] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(3-硫酮基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3242] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.75 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.80 (2H, dt, $J=11.4, 3.6\text{Hz}$), 3.72 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.24 (2H, s), 3.23 (1H, dd, $J=9.4, 16\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=15.9, 8.1\text{Hz}$), 1.67 (2H, m), 1.37 (2H, m)。

[3243] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 155.9, 155.9, 155.1, 132.5, 132.4, 129, 118.8, 118.7, 118.6, 114.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 65.8, 48.6, 45.2, 35.6, 32.4, 31.5, 29.4。

[3244] 实施例411: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[3245]

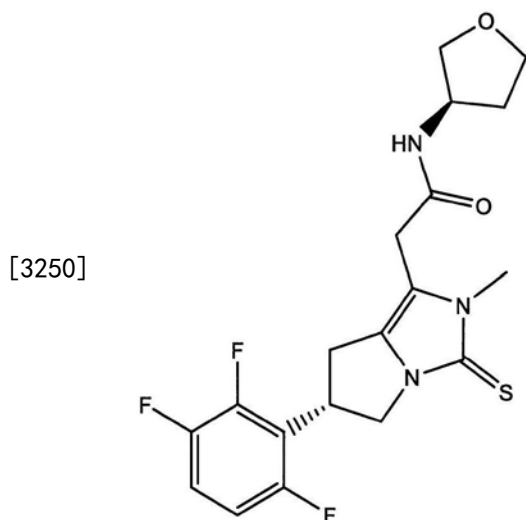


[3246] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3247] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.1\text{Hz}$) , 7.18 (1H, m) , 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.24 (1H, m) , 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 7.9\text{Hz}$) , 3.75 (2H, s) , 3.59 (2H, m) , 3.55 (2H, m) , 3.49 (2H, m) , 3.45 (2H, m) , 3.36 (3H, s) , 3.28 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$) , 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$) 。

[3248] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 157, 157, 156.9, 156.9, 156.3, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.2, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 66, 66, 49.4, 45.6, 41.7, 34.8, 31.5, 29.2, 28.8。

[3249] 实施例412: 2-((S)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(R)-四氢呋喃-3-基) 乙酰胺



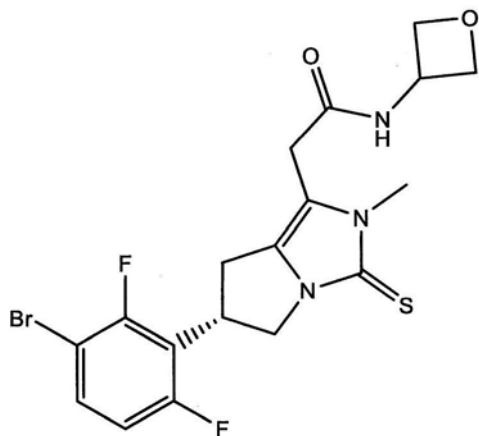
[3251] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基) 乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3252] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.37 (1H, br d, $J=6.5\text{Hz}$) , 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$) , 7.18 (1H, m) , 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.23 (2H, m) , 3.81 (1H, dd, $J=11.0, 7.6\text{Hz}$) , 3.78 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$) , 3.72 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$) , 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.46 (1H, dd, $J=9.0, 3.5\text{Hz}$) , 3.43 (2H, m) , 3.40 (3H, s) , 3.29 (1H, br dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$) , 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$) , 2.08 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$) , 1.71 (1H, m) 。

[3253] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 157, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.4, 118.9, 118.8, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 72.4, 66.3, 49.8, 49.4, 34.7, 32, 31.5, 31.1, 29.1。

[3254] 实施例413: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基) 乙酰胺

[3255]



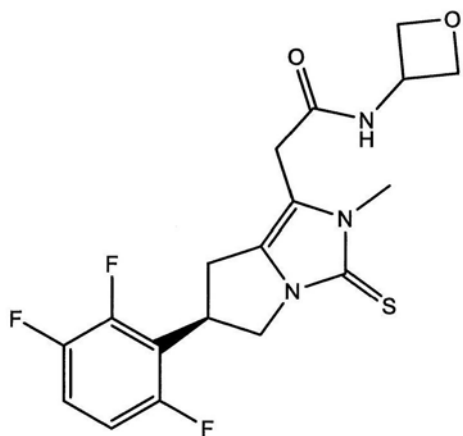
[3256] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3257] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.84 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, m), 7.18 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.70 (2H, td, $J=6.9, 2.2\text{Hz}$), 4.42 (3H, m), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$)。

[3258] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.3, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.7, 118.8, 118.6, 118.5, 116, 113.8, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 77, 77, 49.6, 44.2, 34.8, 31.5, 31, 29.2。

[3259] 实施例414: (R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3260]



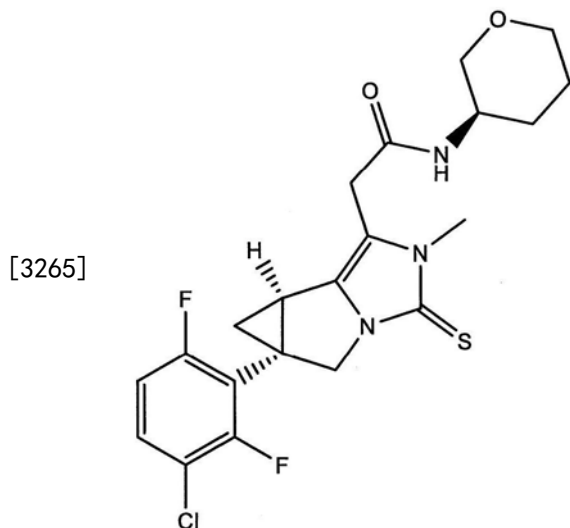
[3261] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3262] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.85 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.70 (2H, m), 4.41 (3H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.23 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J=11.5, 8.0\text{Hz}$), 3.48 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.3\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=15.8, 8.4\text{Hz}$)。

[3263] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.5, 157, 156.9, 156.3, 155.4, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149,

147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 145.8, 128.6, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 116.1, 112, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 77, 77, 49.5, 44.2, 34.7, 31.5, 31, 29.1。

[3264] 实施例415: 2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺



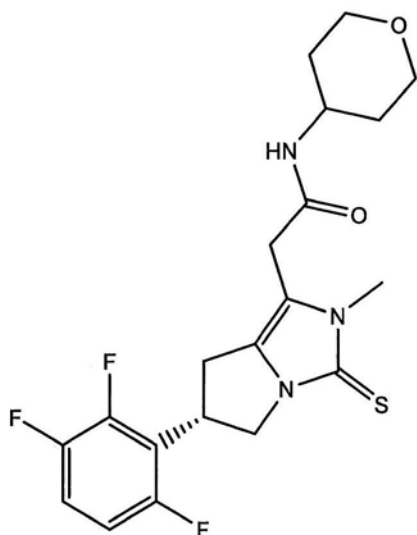
[3266] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色固体。

[3267] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.17 (1H, br d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.68 (3H, m), 3.53 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.14 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.83 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.25 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[3268] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.4, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.8, 156.2, 156.1, 130.6, 130.3, 130.2, 117.1, 116.9, 116.8, 116.5, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 70.1, 67, 52.2, 45.1, 31.4, 31.1, 28.6, 25.6, 23.9, 21.7, 21.2。

[3269] 实施例416: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3270]



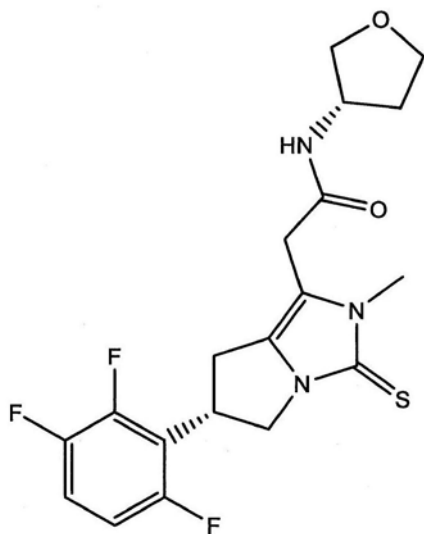
[3271] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色粉末。

[3272] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=11.4, 9.4\text{Hz}$), 3.81 (3H, m), 3.75 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.33 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.38 (2H, m)。

[3273] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 157, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.3, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 65.8, 49.4, 45.2, 34.7, 32.4, 31.5, 31.3, 29.2。

[3274] 实施例417: 2-((S)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3275]



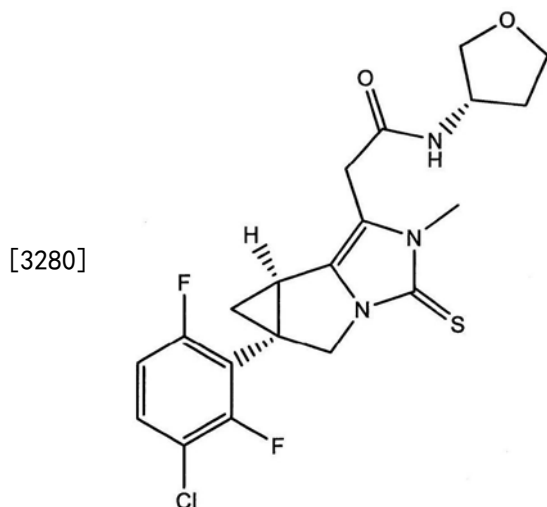
[3276] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分

离为灰白色粉末。

[3277] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.37 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$) , 7.16 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$) , 4.43 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$) , 4.23 (2H, m) , 3.77 (3H, m) , 3.66 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.46 (1H, br dd, $J=9.0, 3.6\text{Hz}$) , 3.43 (2H, s) , 3.40 (3H, m) , 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$) , 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.2\text{Hz}$) , 2.08 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$) , 1.71 (1H, m) 。

[3278] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 157, 156.9, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.4, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 72.4, 66.3, 49.8, 49.4, 34.7, 32, 31.5, 31.1, 29.1。

[3279] 实施例418: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺



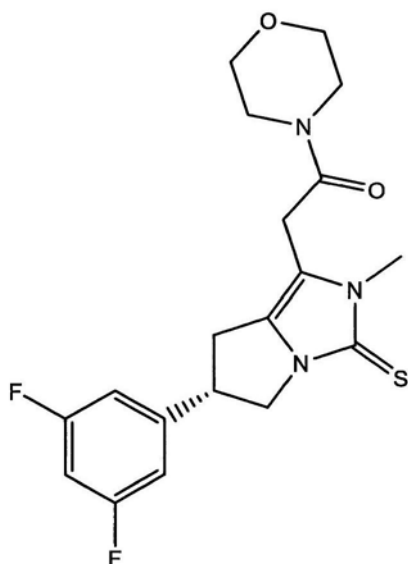
[3281] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰色固体。

[3282] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.41 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$) , 7.21 (1H, td, $J=9.1, 1.2\text{Hz}$) , 4.25 (1H, m) , 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.80 (2H, m) , 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$) , 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$) , 3.52 (2H, m) , 3.48 (1H, dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$) , 3.36 (3H, s) , 2.79 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$) , 2.09 (1H, dq, $J=12.7, 7.6\text{Hz}$) , 1.74 (1H, m) , 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.6\text{Hz}$) , 1.26 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$) 。

[3283] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.8, 156.2, 156.1, 130.6, 130.3, 130.2, 117.1, 116.9, 116.8, 116.5, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 72.4, 66.3, 52.2, 49.8, 32, 31.5, 31, 25.6, 21.7, 21.2。

[3284] 实施例419: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[3285]



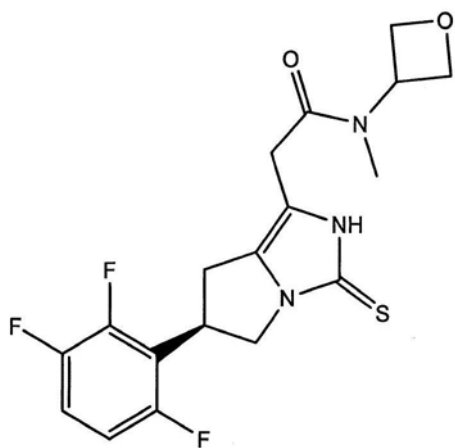
[3286] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3287] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.13 (3H, m), 4.23 (1H, dd, $J=11.2, 7.8\text{Hz}$), 4.07 (1H, quin, $J=8.0\text{Hz}$), 3.76 (3H, m), 3.60 (2H, br t, $J=4.3\text{Hz}$), 3.56 (2H, br d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.51 (2H, m), 3.45 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.20 (1H, dd, $J=15.3, 7.9\text{Hz}$), 2.84 (1H, dd, $J=15.3, 8.4\text{Hz}$)。

[3288] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156.4, 145.8, 145.7, 145.7, 128.4, 116.6, 110.7, 110.7, 110.6, 110.6, 102.7, 102.5, 102.3, 66, 51, 45.6, 45.5, 41.7, 31.5, 30.4, 28.7。

[3289] 实施例420: (R)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺

[3290]

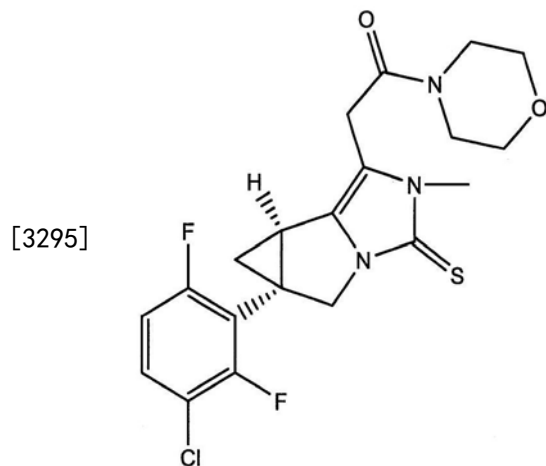


[3291] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(6-(2,3,6-三氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3292] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.68 (1H, br s), 7.47 (1H, m), 7.17 (1H, m), 5.22 (1H, m), 4.70 (1.33H, m), 4.63 (1.33H, m), 4.58 (1.33H, m), 4.43 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.52, 3.49 (2H, 2s), 3.19 (1H, m), 3.05, 3.01 (3H, 2s), 2.82 (1H, m)。

[3293] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 157, 155.3, 155.3, 155.2, 155.2, 149.1, 147.5, 147.5, 129.3, 129.2, 118.8, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 114.1, 114, 112, 111.8, 74.6, 74.6, 74.2, 51, 49.1, 48.5, 35.6, 30.8, 29.7, 29.4, 29.2, 29.1, 28。

[3294] 实施例421: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

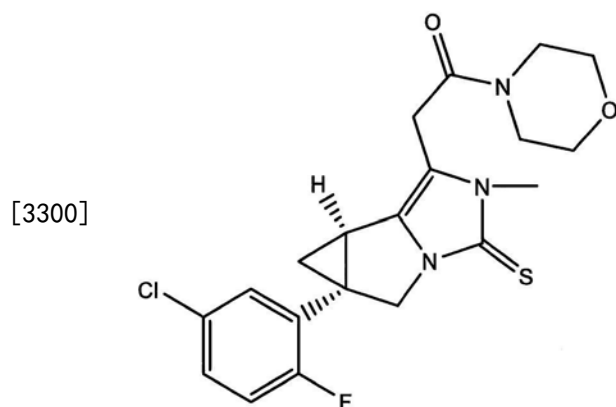


[3296] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3297] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.7\text{Hz}$), 7.21 (1H, m), 4.11 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.83 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 3.62 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.75 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.71 (1H, dd, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$), 1.26 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[3298] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 161.2, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.9, 156.1, 156.1, 130.4, 130.3, 130.2, 117, 116.9, 116.8, 116.2, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.7, 66, 52.2, 45.7, 41.7, 31.5, 29, 25.7, 21.8, 21.2。

[3299] 实施例422: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

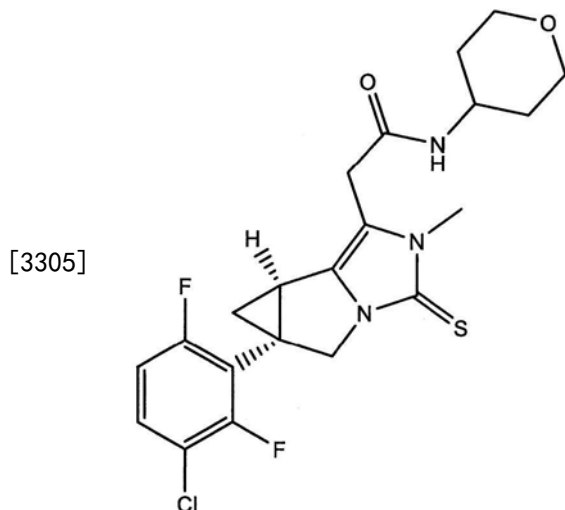


[3301] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3302] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.45 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=10.0, 8.8\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.82 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.58 (2H, br t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.53 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.33 (3H, s), 2.86 (1H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.72 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[3303] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 161.3, 159.6, 156.9, 130.7, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 117.6, 117.4, 115.9, 66, 52.4, 52.4, 45.7, 41.7, 31.6, 31.5, 28.9, 22.1, 20.7。

[3304] 实施例423: 2-((5a*S*, 6a*R*)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙酰胺

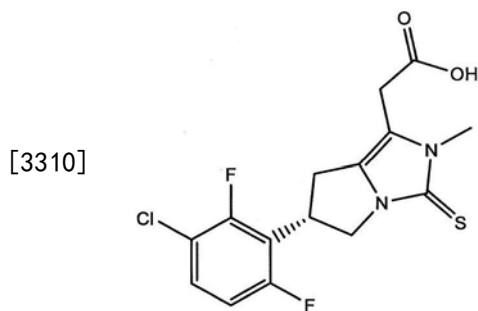


[3306] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5a*S*, 6a*R*)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-1-(1*H*-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅灰色固体。

[3307] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.16 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.34 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$), 1.71 (3H, m), 1.41 (2H, m), 1.26 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)。

[3308] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.9, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.8, 156.2, 156.1, 130.6, 130.3, 130.2, 117.1, 116.9, 116.8, 116.6, 115.7, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 65.8, 52.2, 45.2, 32.4, 32.3, 31.4, 31.3, 25.6, 21.7, 21.3。

[3309] 实施例424: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)乙酸



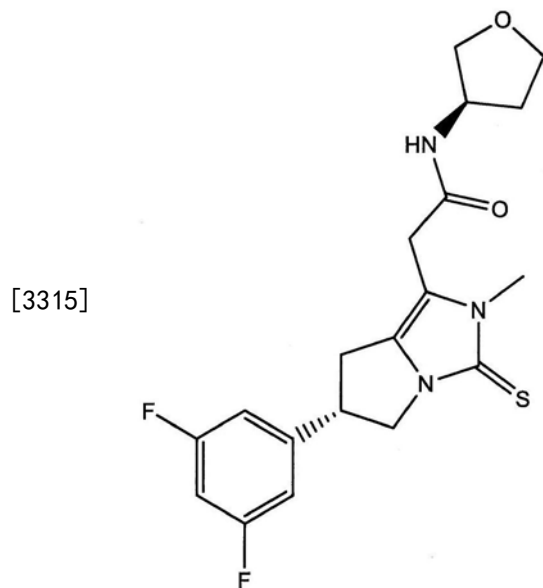
[3311] 化合物以类似于实施例229的方式从(4*S*)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)-4-(3-

氯-2,6-二氟苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯制备且分离为灰白色固体。

[3312] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 12.73 (1H, s), 7.62 (1H, td, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$), 3.65 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.33 (1H, dd, $J=9.3, 15.9\text{Hz}$), 2.91 (1H, dd, $J=16.1, 8.1\text{Hz}$)。

[3313] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 170.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.4, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 128.7, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 116, 115.9, 115.5, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.6, 34.7, 31.4, 29.8, 29.1。

[3314] 实施例425: 2-((S)-6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺



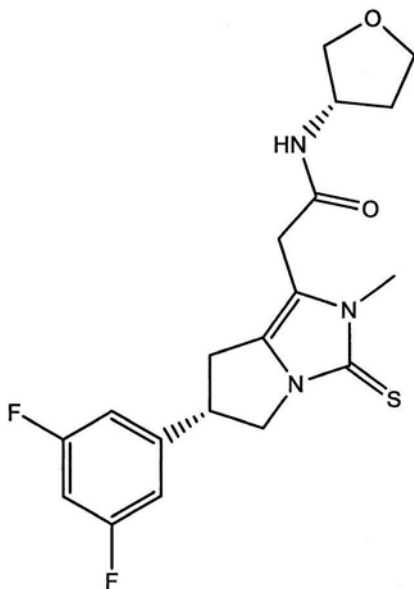
[3316] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3,5-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3317] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.37 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.13 (3H, m), 4.23 (2H, m), 4.07 (1H, quin, $J=8.0\text{Hz}$), 3.76 (3H, m), 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.46 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.23 (1H, dd, $J=15.4, 7.9\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.4, 8.4\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.72 (1H, m)。

[3318] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156.4, 145.8, 145.8, 145.7, 128.5, 116.6, 110.7, 110.7, 110.6, 110.5, 102.6, 102.5, 102.3, 72.4, 66.3, 51.1, 49.8, 45.4, 32, 31.5, 31, 30.4。

[3319] 实施例426: 2-((S)-6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3320]



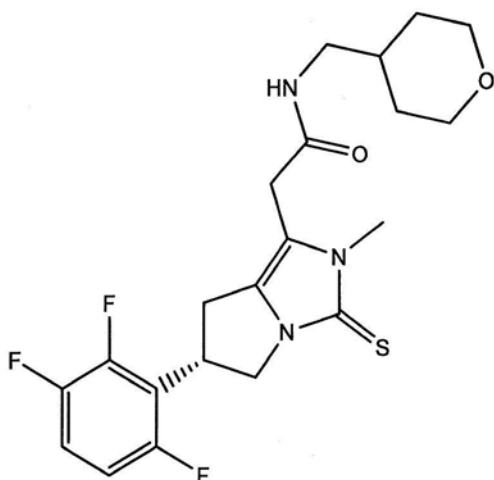
[3321] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3,5-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3322] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.37 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.13 (3H, m), 4.23 (2H, m), 4.07 (1H, quin, $J=8.0\text{Hz}$), 3.75 (3H, m), 3.67 (1H, td, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$), 3.48 (1H, br d, $J=3.5\text{Hz}$), 3.45 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.23 (1H, dd, $J=15.4, 7.9\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.3, 8.3\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.72 (1H, m)。

[3323] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156.4, 145.9, 145.8, 145.7, 128.5, 116.6, 110.7, 110.7, 110.6, 110.5, 102.6, 102.5, 102.3, 72.4, 66.3, 51.1, 49.8, 45.4, 32, 31.5, 31, 30.4。

[3324] 实施例427: (S)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

[3325]



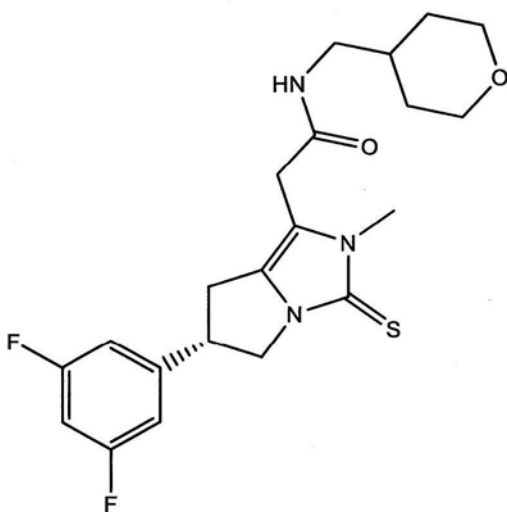
[3326] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3327] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.10 (1H, br t, $J=5.8\text{Hz}$) , 7.47 (1H, qd, $J=9.5, 4.9\text{Hz}$) , 7.18 (1H, m) , 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$) , 4.23 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$) , 3.81 (3H, m) , 3.44 (2H, m) , 3.40 (3H, s) , 3.29 (1H, dd, $J=15.9, 9.2\text{Hz}$) , 3.22 (2H, tt, $J=11.7, 2.3\text{Hz}$) , 2.96 (2H, m) , 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$) , 1.62 (1H, m) , 1.51 (2H, m) , 1.13 (2H, m) 。

[3328] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.8, 157, 156.9, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 149, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.4, 118.9, 118.8, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 66.7, 49.4, 44.5, 34.7, 34.7, 31.5, 31.2, 30.4, 29.2。

[3329] 实施例428: (S)-2-(6-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺

[3330]



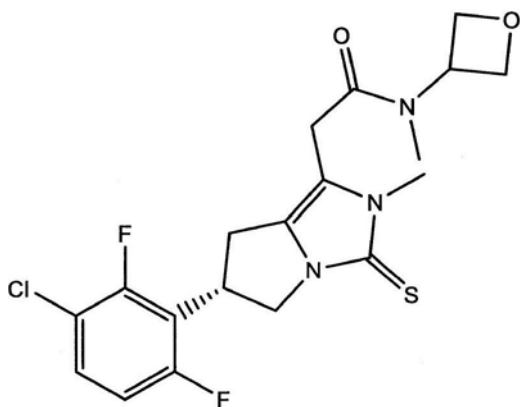
[3331] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(3,5-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3332] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.10 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$) , 7.13 (3H, m) , 4.23 (1H, dd, $J=11.2, 7.9\text{Hz}$) , 4.07 (1H, quin, $J=8.0\text{Hz}$) , 3.82 (2H, m) , 3.75 (1H, dd, $J=11.2, 7.8\text{Hz}$) , 3.46 (2H, m) , 3.40 (3H, s) , 3.22 (3H, m) , 2.97 (2H, m) , 2.85 (1H, dd, $J=15.4, 8.2\text{Hz}$) , 1.63 (1H, m) , 1.51 (2H, m) , 1.14 (2H, m) 。

[3333] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.8, 163.3, 163.2, 161.7, 161.6, 156.4, 145.9, 145.9, 145.8, 128.6, 116.7, 110.7, 110.7, 110.6, 110.6, 102.7, 102.5, 102.3, 66.7, 51.2, 45.4, 44.5, 34.8, 31.4, 31.1, 30.4, 30.4。

[3334] 实施例429: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3335]



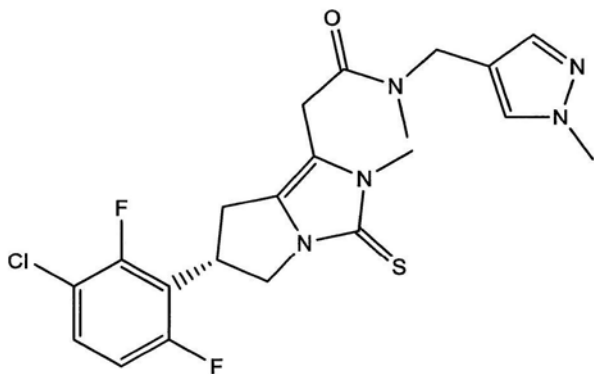
[3336] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3337] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$) , 7.22 (1H, m) , 5.24 (1H, m) , 4.72, 4.64, 4.59 (4H, m) , 4.43 (1H, m) , 4.23 (1H, m) , 3.80 (1H, m) , 3.75, 3.72 (2H, m) , 3.33 (3H, s) , 3.24 (1H, m) , 3.11 (1.8H, s) , 3.03 (1.2H, s) , 2.83 (1H, m) 。

[3338] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.6, 167.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.4, 128.1, 118.9, 118.8, 118.6, 116.3, 116.1, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 74.6, 74.6, 74.2, 74.2, 51, 49.5, 49.2, 34.8, 31.5, 31.5, 30.7, 29.6, 29.3, 29.1, 29.1, 27.9。

[3339] 实施例430: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺

[3340]



[3341] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

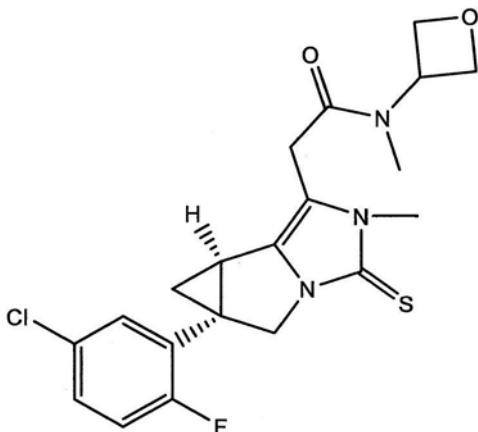
[3342] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.70 (0.4H, s) , 7.62 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$) , 7.59 (0.6H, s) , 7.41 (0.4H, s) , 7.31 (0.6H, s) , 7.22 (1H, m) , 4.42 (1.8H, m) , 4.32 (0.6H, m) , 4.27 (0.6H, m) , 4.21 (1H, m) , 3.80 (3H, m) , 3.71 (3H, m) , 3.36 (3H, 2s) , 3.21 (1H, m) , 2.97 (1.8H, s) , 2.81 (1.2H, s) , 2.80 (1H, m) 。

[3343] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 167.5, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.6, 156.5, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 154.9, 154.9, 138.4, 137.8, 129.9, 129.7, 129.6, 129.5, 128.2, 128.2, 118.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.6, 116.7, 116.6, 116.5, 116.4, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 49.5, 43.6, 41, 38.5, 38.3, 34.7, 34.7, 34.6, 33,

31.5, 31.5, 29.4, 29.1, 29.1, 29。

[3344] 实施例431: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3345]



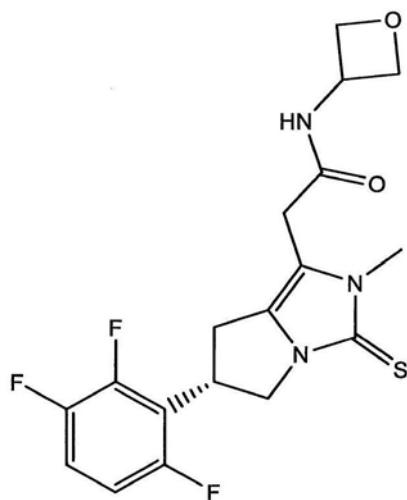
[3346] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3347] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.45 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 5.29 (1H, m), 4.77, 4.74, 4.66, 4.61 (4H, 4m), 4.15 (1H, m), 3.83 (3H, m), 3.30 (3H, 2s), 3.16 (1.8H, s), 3.06 (1.2H, s), 2.87 (0.6H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 2.79 (0.4H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 1.69 (1H, m), 1.12 (0.6H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 1.09 (0.4H, m)。

[3348] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 161.3, 159.6, 156.9, 130.9, 130.6, 130.3, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116, 115.8, 74.7, 74.6, 74.3, 74.2, 52.4, 51.1, 49.1, 31.6, 31.5, 31.5, 30.7, 29.7, 29.4, 27.9, 22.1, 22, 20.7, 20.6。

[3349] 实施例432: (S)-2-(2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3350]



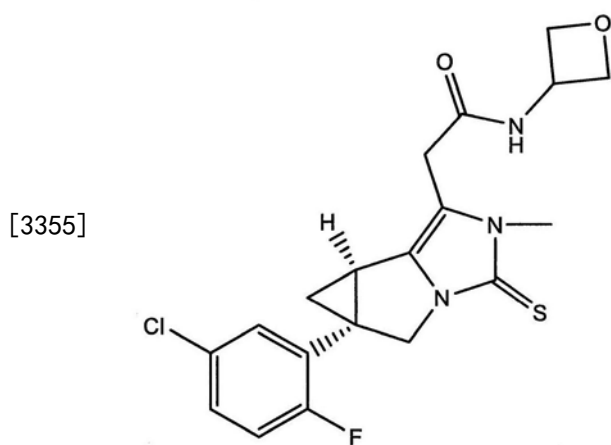
[3351] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分

离为灰白色粉末。

[3352] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.85 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H, qd, $J=9.5, 5.0\text{Hz}$) , 7.18 (1H, m) , 4.79 (1H, m) , 4.70 (2H, m) , 4.41 (3H, m) , 4.23 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$) , 3.81 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$) , 3.48 (2H, m) , 3.39 (3H, s) , 3.29 (1H, dd, $J=15.8, 9.2\text{Hz}$) , 2.91 (1H, dd, $J=15.8, 8.3\text{Hz}$) 。

[3353] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 157, 156.9, 156.3, 155.4, 155.3, 149.1, 149, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 128.6, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.3, 116, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 77, 77, 49.5, 44.2, 34.7, 31.5, 31, 29.1。

[3354] 实施例433: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺



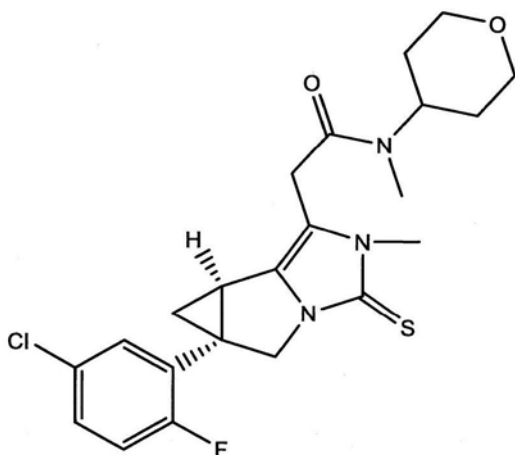
[3356] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3357] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.87 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.47 (1H, dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$) , 7.43 (1H, ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7\text{Hz}$) , 7.30 (1H, dd, $J=10.1, 8.8\text{Hz}$) , 4.82 (1H, m) , 4.72 (2H, dd, $J=7.4, 6.1\text{Hz}$) , 4.44 (2H, td, $J=6.3, 2.6\text{Hz}$) , 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.86 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.55 (2H, m) , 3.34 (3H, s) , 2.90 (1H, dd, $J=8.4, 4.0\text{Hz}$) , 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.3\text{Hz}$) , 1.15 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[3358] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.5, 161.3, 159.6, 156.9, 131.2, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 115.7, 77, 77, 52.4, 52.4, 44.2, 31.6, 31.5, 30.9, 22, 20.7。

[3359] 实施例434: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3360]



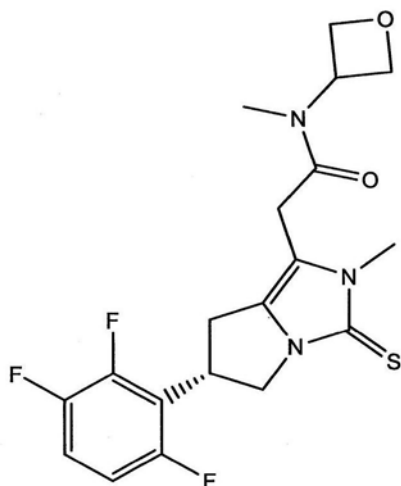
[3361] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3362] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.44 (2H, m), 7.30 (1H, m), 4.49 (0.6H, m), 4.15 (1H, br d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.01 (0.4H, m), 3.85 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.41 (3H, m), 3.31 (3H, m), 2.93 (2.2H, m), 2.87 (0.6H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 2.74 (1.2H, s), 1.87-1.59 (3.8H, m), 1.43 (1.2H, m), 1.13 (1H, m)。

[3363] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 161.3, 159.6, 156.9, 156.8, 130.8, 130.7, 130.2, 130.2, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 117.6, 117.4, 116.4, 116.2, 66.5, 66.3, 53, 52.4, 49.8, 31.7, 31.6, 31.5, 31.5, 30.2, 30, 29.6, 29.3, 29.2, 29.1, 27.1, 22.2, 22.1, 20.7, 20.7。

[3364] **实施例435:** (S)-N-甲基-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3365]



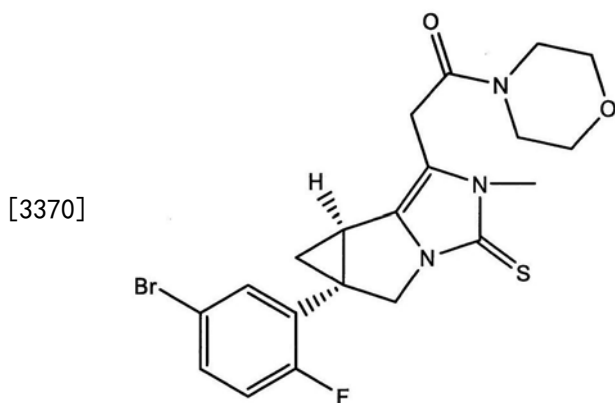
[3366] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为微黄色粉末。

[3367] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.47 (1H, m), 7.17 (1H, m), 5.24 (1H, m), 4.73, 4.64, 4.59 (4H, m), 4.42 (1H, m), 4.24 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.73 (2H, m), 3.33 (3H, 2s), 3.25 (1H, m), 3.11 (1.8H,

s), 3.03 (1.2H, s), 2.87 (1H, m)。

[3368] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 157, 156.9, 156.9, 156.3, 155.3, 155.3, 149.2, 149.1, 149, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.8, 128.4, 128.1, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 116.2, 112, 112, 112, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 74.6, 74.6, 74.2, 74.2, 51, 49.4, 49.2, 34.7, 34.7, 31.5, 31.5, 31.4, 30.7, 29.9, 29.6, 29.3, 29.1, 29.1, 27.9。

[3369] 实施例436: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

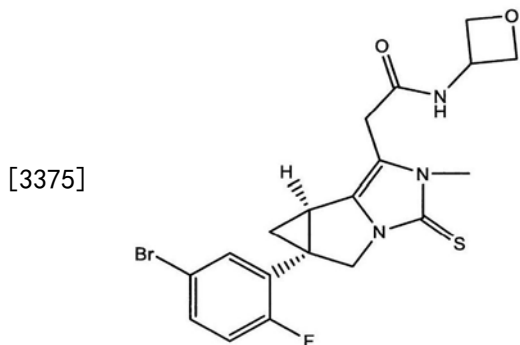


[3371] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为卡其色固体。

[3372] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.57 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.86 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 3.82 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.33 (3H, 2s), 2.86 (1H, dd, $J=8.4, 4.3\text{Hz}$), 1.71 (1H, dd, $J=8.3, 5.4\text{Hz}$), 1.13 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$)。

[3373] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 161.8, 160.2, 156.9, 133.1, 133.1, 132.4, 132.3, 130.7, 129.1, 129, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 115.9, 66, 52.4, 45.7, 41.7, 31.6, 31.5, 28.9, 22.1, 20.7。

[3374] 实施例437: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺



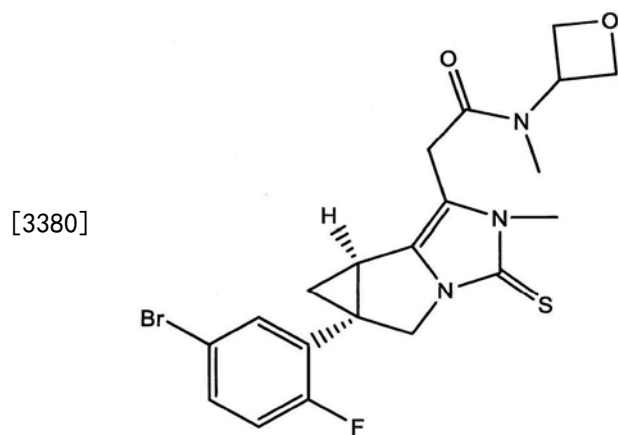
[3376] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)

乙-1-酮制备且分离为灰色固体。

[3377] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 8.87 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$) , 7.59 (1H, dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$) , 7.56 (1H, ddd, $J=8.7, 4.5, 2.6\text{Hz}$) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$) , 4.82 (1H, m) , 4.72 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$) , 4.44 (2H, td, $J=6.4, 2.3\text{Hz}$) , 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.55 (2H, m) , 3.34 (3H, br s) , 2.90 (1H, dd, $J=8.4, 4.1\text{Hz}$) , 1.69 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$) , 1.15 (1H, t, $J=4.8\text{Hz}$) 。

[3378] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 167.6, 161.8, 160.1, 156.9, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 131.2, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 115.7, 77, 77, 52.5, 52.4, 44.2, 31.5, 31.5, 30.9, 22, 20.7。

[3379] 实施例438: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺



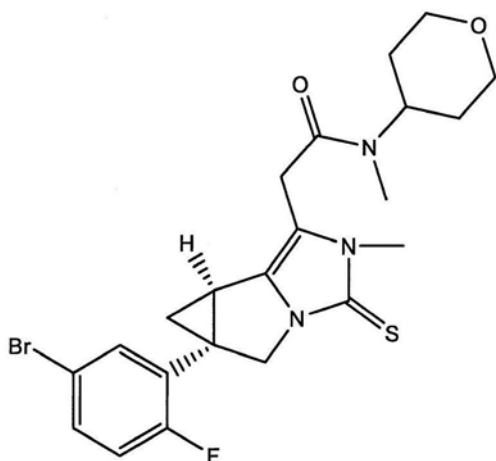
[3381] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3382] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.56 (2H, m) , 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$) , 5.29 (1H, m) , 4.75, 4.66, 4.62 (4H, 4m) , 4.14 (1H, m) , 3.83 (3H, m) , 3.29 (3H, 2s) , 3.15 (1.8H, s) , 3.06 (1.2H, s) , 2.87 (0.6H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$) , 2.79 (0.4H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$) , 1.69 (1H, m) , 1.12 (0.6H, t, $J=4.8\text{Hz}$) , 1.08 (0.4H, m) 。

[3383] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.6, 167.8, 161.8, 160.2, 156.9, 133.1, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 130.9, 130.6, 129.2, 129.1, 129.1, 129, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 116, 115.8, 74.7, 74.6, 74.3, 74.2, 52.4, 51.1, 49.1, 31.6, 31.5, 31.5, 30.7, 29.7, 29.3, 27.9, 22.1, 22, 20.6, 20.6。

[3384] 实施例439: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3385]



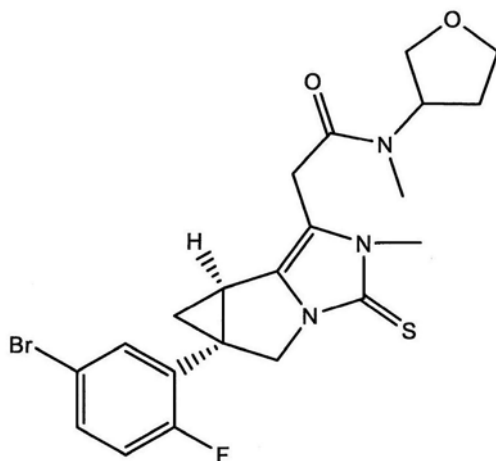
[3386] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

[3387] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.57 (2H, m), 7.24 (1H, m), 4.49 (0.6H, m), 4.15 (1H, br d, $J=11.6\text{Hz}$), 4.01 (0.4H, m), 3.97-3.73 (5H, m), 3.51-3.24 (5H, m), 2.93 (2.2H, m), 2.87 (0.6H, dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$), 2.74 (1.2H, s), 1.88-1.58 (3.8H, m), 1.45 (1.2H, m), 1.12 (1H, m)。

[3388] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 161.8, 160.1, 156.9, 156.8, 133, 132.4, 132.3, 130.7, 130.7, 129.2, 129.1, 118, 117.8, 116.4, 116.2, 116.2, 66.5, 66.3, 52.9, 52.4, 49.7, 31.6, 31.5, 31.5, 31.5, 30.2, 30.2, 30, 29.6, 29.3, 29.2, 29.1, 27.1, 22.2, 22.1, 20.7, 20.6。

[3389] 实施例440: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3390]



[3391] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为浅黄色固体。

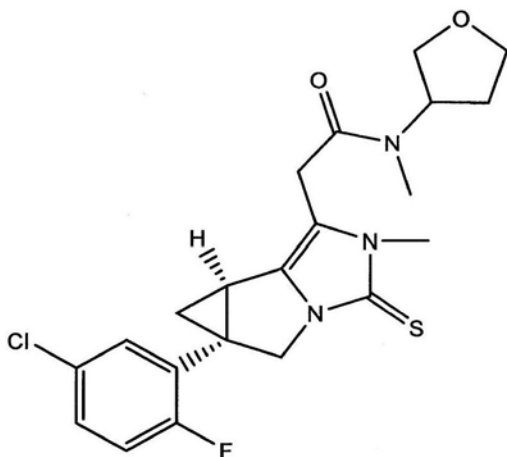
[3392] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.58 (2H, m), 7.25 (1H, dd, $J=10.1, 8.9\text{Hz}$), 5.13 (0.6H, m), 4.73 (0.4H, m), 4.16 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 4.0-3.51 (7H, m), 3.32 (3H, 2s), 2.98 (1.8H, s), 2.87 (1H, m), 2.77 (1.2H, s), 2.26 (0.4H, m), 2.15 (0.6H, m), 1.91 (0.4H, m), 1.81 (0.6H, m), 1.70

(1H,m), 1.13 (1H,m)。

[3393] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.7, 167.6, 161.8, 161.8, 160.2, 160.1, 156.9, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 130.8, 130.7, 130.6, 129.2, 129.1, 129.1, 129, 118, 117.8, 116.2, 116.2, 116.1, 69.4, 69.3, 67.1, 67.1, 67, 53, 52.4, 31.6, 31.6, 31.5, 31.5, 31.3, 29.9, 29.9, 29.8, 29.4, 29.3, 27.7, 22.1, 21.6, 20.7。

[3394] 实施例441: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3395]



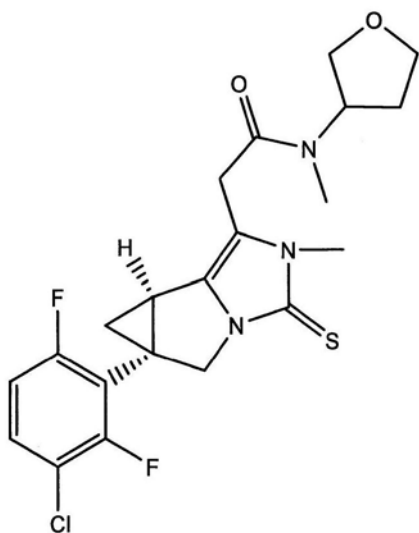
[3396] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色固体。

[3397] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.45 (2H,m), 7.30 (1H,m), 5.13 (0.6H,m), 4.73 (0.4H,m), 4.15 (1H,br d, $J=11.9\text{Hz}$), 4.0-3.52 (7H,m), 3.31 (3H,2s), 2.97 (1.8H,s), 2.86 (1H,m), 2.76 (1.2H,s), 2.26 (0.4H,m), 2.13 (0.6H,m), 1.91 (0.4H,m), 1.80 (0.6H,m), 1.69 (1H,m), 1.13 (1H,m)。

[3398] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.7, 161.3, 161.3, 159.7, 159.6, 156.9, 156.8, 130.8, 130.7, 130.6, 130.2, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.3, 117.6, 117.4, 116.2, 116.1, 69.4, 69.4, 69.3, 67.1, 67.1, 56.6, 53, 52.4, 31.6, 31.5, 31.5, 29.9, 29.9, 29.8, 29.8, 29.4, 29.3, 27.7, 22.1, 20.7, 20.7。

[3399] 实施例442: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3400]



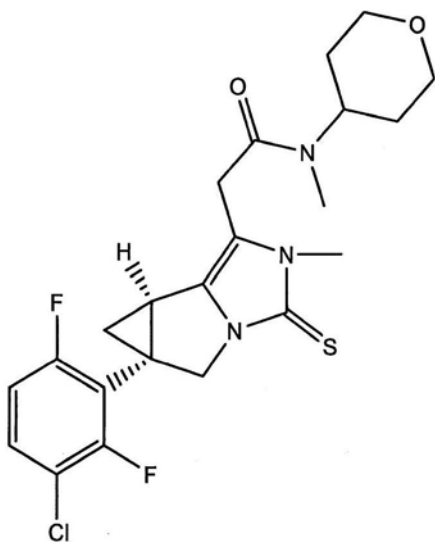
[3401] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为浅米色固体。

[3402] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.63 (1H, m), 7.21 (1H, br t, $J=9.0\text{Hz}$), 5.11 (0.6H, m), 4.72 (0.4H, m), 4.11 (1H, br d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.0-3.51 (7H, m), 3.32 (3H, 2s), 2.96 (1.8H, s), 2.76 (2.2H, m), 2.25 (0.4H, m), 2.12 (0.6H, m), 1.89 (0.4H, m), 1.79 (0.6H, m), 1.68 (1H, m), 1.27 (1H, m)。

[3403] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.6, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.9, 156.8, 156.2, 156.1, 130.4, 130.3, 130.2, 117, 117, 116.9, 116.8, 116.8, 116.6, 116.4, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 69.3, 69.3, 67.1, 67.1, 67.1, 64.9, 56.6, 53, 52.2, 31.5, 31.5, 29.9, 29.9, 29.9, 29.8, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 27.7, 27.6, 25.7, 21.8, 21.7, 21.2, 21.1。

[3404] 实施例443: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3405]



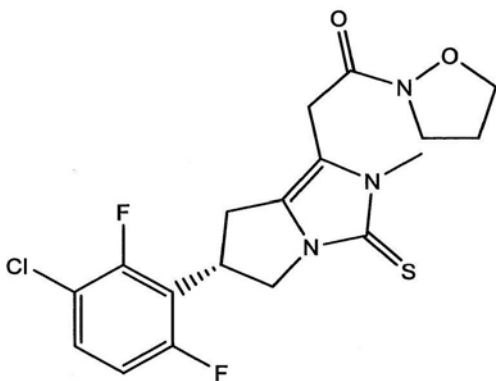
[3406] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

[3407] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.64 (1H, m), 7.21 (1H, br t, $J=9.1\text{Hz}$), 4.49 (0.6H, m), 4.11 (1H, dd, $J=12.2, 2.2\text{Hz}$), 4.02 (0.4H, m), 3.98-3.74 (4.8H, m), 3.38 (2.2H, m), 3.32 (3H, 2s), 2.92 (1.8H, s), 2.81 (0.4H, br dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 2.76 (0.6H, br d, $J=4.3, 8.3\text{Hz}$), 2.74 (1.2H, s), 1.87-1.58 (4H, m), 1.44 (1H, m), 1.25 (1H, m)。

[3408] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.8, 156.8, 156.2, 156.1, 130.4, 130.3, 130.3, 130.2, 117.1, 116.9, 116.8, 116.7, 116.5, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 66.5, 66.5, 66.3, 53, 52.2, 31.5, 31.5, 30.2, 30.2, 30.1, 29.6, 29.3, 29.2, 29.1, 27.1, 25.7, 25.7, 21.9, 21.7, 21.2, 21.2, 21.2。

[3409] 实施例444: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(异噁唑烷-2-基)乙-1-酮

[3410]



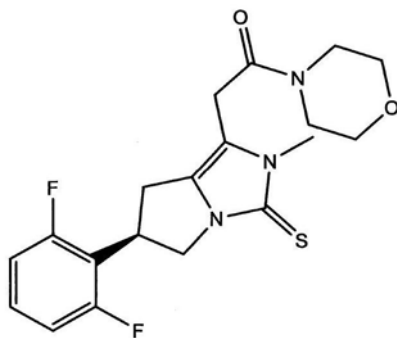
[3411] 化合物以类似于实施例168的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为灰白色固体。

[3412] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.62 (1H, td, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.97 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.75 (2H, br s), 3.59 (2H, m br), 3.39 (3H, s), 3.30 (1H, dd, $J=9.3, 15.9\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.26 (2H, quin, $J=7.1\text{Hz}$)。

[3413] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.5, 160.2, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.3, 154.9, 154.9, 129.7, 129.7, 128.8, 118.8, 118.7, 118.6, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 115.5, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 69.3, 49.5, 43.3, 34.7, 31.5, 29.1, 28.5, 27.2。

[3414] 实施例445: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[3415]



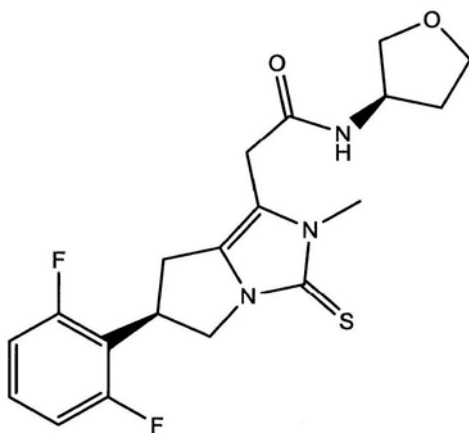
[3416] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3417] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.41 (1H, m), 7.14 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.41 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.22 (1H, m), 3.78 (1H, dd, $J=11.4, 8.1\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 3.60 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.36 (3H, m), 3.25 (1H, dd, $J=9.3, 15.9\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.7, 8.5\text{Hz}$)。

[3418] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 161.6, 161.5, 160, 159.9, 156.3, 129.8, 129.7, 129.7, 128.3, 116.6, 116.5, 116.4, 116.2, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 66, 66, 49.6, 45.6, 41.7, 34.4, 31.5, 29.3, 28.8。

[3419] 实施例446: 2-((R)-6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基) 乙酰胺

[3420]



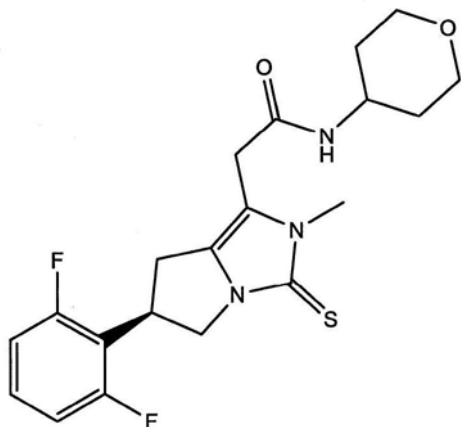
[3421] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3422] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.36 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.41 (1H, tt, $J=8.4, 6.5\text{Hz}$), 7.14 (2H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.22 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=8.9, 6.0\text{Hz}$), 3.66 (1H, td, $J=8.3, 5.6\text{Hz}$), 3.46 (1H, dd, $J=8.9, 3.7\text{Hz}$), 3.43 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.26 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.7, 8.5\text{Hz}$), 2.08 (1H, m), 1.71 (1H, m)。

[3423] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 161.6, 161.5, 160, 159.9, 156.2, 129.8, 129.8, 129.7, 128.5, 116.6, 116.4, 116.4, 116.3, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 72.4, 66.3, 49.8, 49.6, 34.4, 32, 31.5, 31.1, 29.3。

[3424] 实施例447 (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3425]



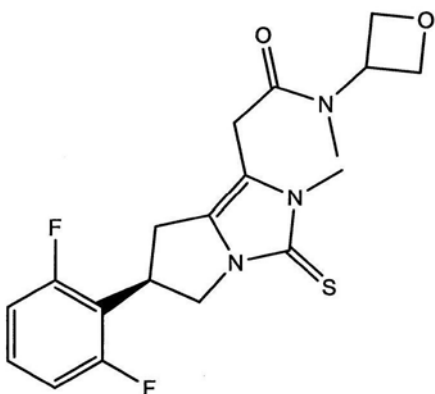
[3426] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3427] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1H, br d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, m), 7.14 (2H, m), 4.41 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.21 (1H, dd, $J=10.8, 9.8\text{Hz}$), 3.77 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.26 (1H, dd, $J=15.7, 9.2\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.7, 8.5\text{Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.38 (2H, m)。

[3428] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.9, 161.6, 161.5, 160, 159.9, 156.2, 129.8, 129.8, 129.7, 128.5, 116.6, 116.5, 116.3, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 65.8, 49.6, 45.2, 34.4, 32.4, 31.5, 31.3, 29.3。

[3429] 实施例448: (R)-2-(6-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3430]



[3431] 化合物以类似于实施例32的方式从(R)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

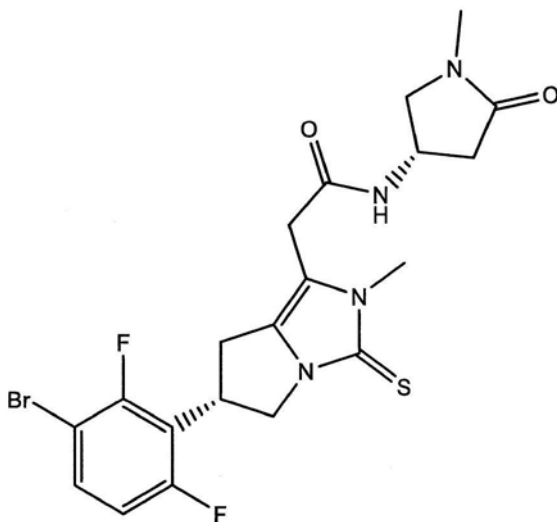
[3432] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.41 (1H, m), 7.13 (2H, m), 5.24 (1H, m), 4.72, 4.64, 4.59 (4H, m), 4.40 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.75 (2H, 2s), 3.34 (3H, s), 3.22 (1H, m), 3.11 (1.8H, s), 3.03 (1.2H, s), 2.83 (1H, m)。

[3433] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 161.6, 161.5, 160, 159.9, 156.2, 129.8, 129.7,

129.7, 128.5, 128.3, 116.6, 116.5, 116.4, 116.3, 116.1, 112.3, 112.2, 112.1, 112.1, 74.6, 74.6, 74.2, 74.2, 51, 49.6, 49.2, 34.4, 31.5, 31.5, 30.7, 29.6, 29.3, 29.2, 29.2, 27.9。

[3434] 实施例449: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)乙酰胺

[3435]



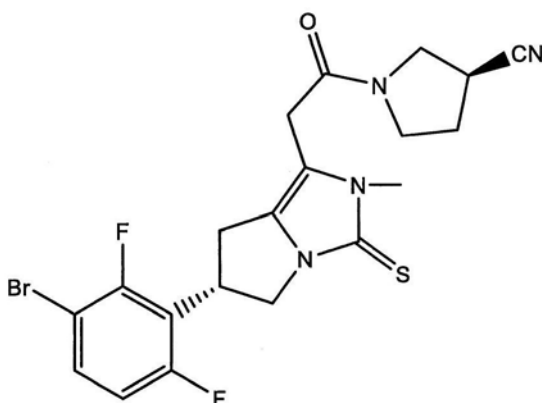
[3436] 化合物以类似于实施例22的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3437] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.54 (1H, br d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.73 (1H, td, $J=8.4, 5.7\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.28 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.79 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=10.2, 7.0\text{Hz}$), 3.43 (2H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J=9.6, 15.9\text{Hz}$), 3.11 (1H, dd, $J=10.3, 3.5\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$), 2.70 (3H, s), 2.58 (1H, ddd, $J=16.9, 8.5, 0.7\text{Hz}$), 2.11 (1H, dd, $J=16.9, 4.3\text{Hz}$)。

[3438] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 171.7, 167.7, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.5, 118.8, 118.7, 118.5, 116.1, 113.8, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 55.1, 49.6, 42.5, 36.8, 34.8, 31.5, 31.1, 29.2, 28.9。

[3439] 实施例450: (S)-1-(2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)吡咯烷-3-甲腈

[3440]



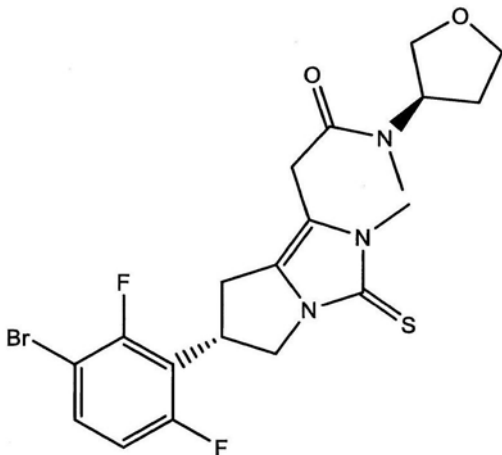
[3441] 化合物以类似于实施例25的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3442] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.44 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.89–3.73 (2H, m), 3.73–3.58 (3.5H, m), 3.55 (1H, m), 3.49–3.37 (1.5H, m), 3.37 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.87 (1H, m), 2.31 (0.5H, m), 2.22 (1H, m), 2.09 (0.5H, m)。

[3443] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.6, 166.4, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.5, 128.4, 121.1, 120.9, 118.9, 118.8, 118.8, 118.7, 118.6, 118.6, 115.9, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 49.6, 48.7, 48.6, 44.8, 44.6, 34.8, 34.8, 31.5, 30.2, 30.1, 29.6, 29.2, 28.1, 28, 26.5。

[3444] 实施例451: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3445]



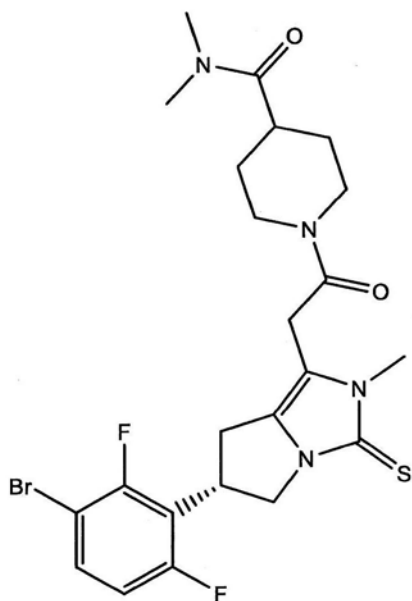
[3446] 化合物以类似于实施例34的方式从(S)-2-(2-甲基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3447] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, s), 5.09 (0.6H, m), 4.65 (0.4H, m), 4.43 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=11.3, 9.4\text{Hz}$), 3.92 (1H, m), 3.81 (1.8H, m), 3.69 (2.2H, m), 3.63 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.36 (3H, m), 3.25 (1H, m), 2.93 (1.8H, s), 2.85 (1H, m), 2.74 (1.2H, s), 2.21 (0.4H, m), 2.09 (0.6H, m), 1.86 (0.4H, m), 1.76 (0.6H, m)。

[3448] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.2, 167.6, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 156.2, 156.1, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.3, 128.1, 118.9, 118.8, 118.6, 116.5, 116.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 69.4, 69.2, 67.1, 67, 56.6, 53, 49.5, 34.8, 34.8, 31.5, 31.5, 29.9, 29.8, 29.7, 29.4, 29.3, 29.2, 29.2, 27.6。

[3449] 实施例452: (S)-1-(2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺

[3450]



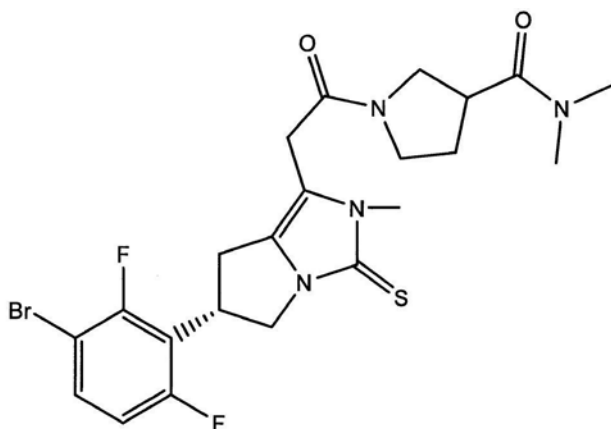
[3451] 化合物以类似于实施例25的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮使用DIPEA作为制备且分离为奶油色粉末。

[3452] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.72 (1H, td, $J=8.3, 5.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.35 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.91 (1H, br d, $J=12.6\text{Hz}$), 3.80 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.36 (3H, m), 3.26 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.87 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.67 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.33 (1H, m)。

[3453] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 173.5, 166.2, 166.2, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.5, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.2, 118.8, 118.7, 118.6, 116.6, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 49.5, 44.7, 40.8, 40.8, 37.1, 36.6, 35, 34.8, 31.5, 29.2, 29, 28.9, 28.6, 27.9。

[3454] 实施例453: 1-(2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[3455]



[3456] 化合物以类似于实施例25的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

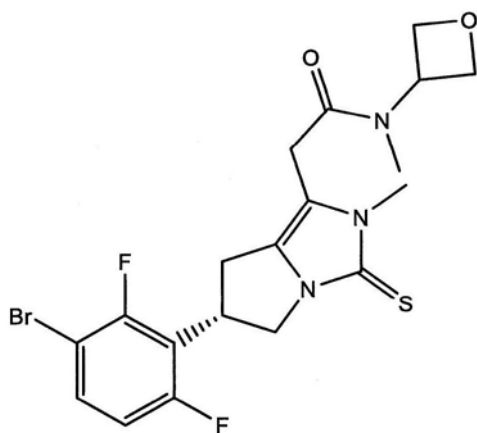
[3457] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.44 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J=$

=11.4, 9.3Hz), 3.79 (1H, br dd, J=11.4, 7.8Hz), 3.75-3.41 (5.5H, m), 3.38 (3H, s), 3.41-3.21 (2.5H, m), 3.03-3.01 (3H, 3s), 2.88 (1H, m), 2.83-2.79 (3H, 4s), 2.12 (0.5H, m), 2.04 (0.5H, m), 1.99 (0.5H, m), 1.85 (0.5H, m)。

[3458] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 171.7, 171.3, 171.3, 166.1, 166, 166, 166, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.3, 118.9, 118.8, 118.8, 118.8, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 118.6, 118.6, 116.2, 116.2, 116.1, 116.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 49.5, 49.5, 48.7, 48.4, 45.8, 45.3, 45.2, 40.2, 38.3, 38.3, 36.7, 35.1, 35.1, 35, 34.8, 34.8, 31.5, 30.3, 30.3, 30.3, 30.2, 29.2, 29.1, 29, 27.5。

[3459] 实施例454: (S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

[3460]



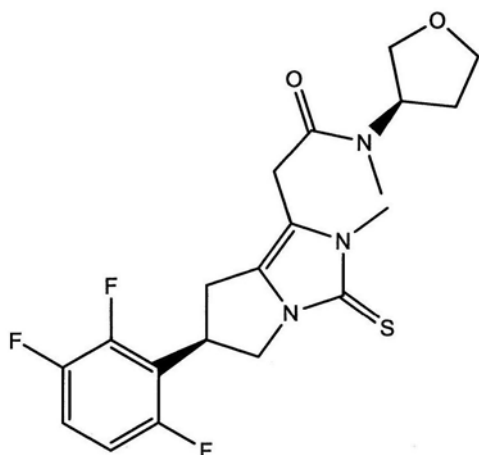
[3461] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3462] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.72 (1H, td, J=8.4, 5.9Hz), 7.17 (1H, m), 5.24 (1H, m), 4.72 (1.33H, m), 4.64 (1.33H, m), 4.59 (1.33H, m), 4.43 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.75 (3H, m), 3.33 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.11 (1.8H, s), 3.03 (1.2H, s), 2.82 (1H, m)。

[3463] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.6, 167.8, 160.8, 160.7, 159.1, 159.1, 157.5, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.4, 128.2, 118.9, 118.8, 118.6, 116.2, 116.1, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104, 103.9, 103.9, 74.6, 74.6, 74.2, 74.2, 51, 49.6, 49.2, 34.8, 31.5, 31.5, 30.7, 29.6, 29.3, 29.2, 29.1, 27.9。

[3464] 实施例455: N-甲基-2-((R)-2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3465]



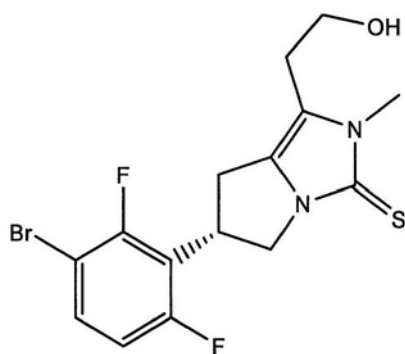
[3466] 化合物以类似于实施例34的方式从(R)-2-(2-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3467] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.47 (1H, m), 7.18 (1H, m), 5.09 (0.6H, m), 4.66 (0.4H, m), 4.43 (1H, m), 4.24 (1H, m), 3.92 (1H, m), 3.82 (1.8H, m), 3.71 (2.2H, m), 3.62 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.33 (3H, 2s), 3.27 (1H, m), 2.93 (1.8H, s), 2.86 (1H, m), 2.74 (1.2H, s), 2.21 (0.4H, m), 2.10 (0.6H, m), 1.86 (0.4H, m), 1.79 (0.6H, m)。

[3468] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 168.2, 167.6, 157, 156.9, 156.9, 156.2, 156.2, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 145.9, 145.9, 145.8, 128.2, 128.1, 118.9, 118.8, 118.8, 118.8, 118.7, 116.6, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 116.3, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 69.4, 69.3, 67.1, 67.1, 56.5, 53, 49.4, 34.8, 31.5, 31.5, 30, 29.7, 29.7, 29.4, 29.3, 29.1, 29.1, 27.6。

[3469] 实施例456: (S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-甲基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[3470]



[3471] 化合物以类似于实施例8的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸(类似于实施例229)制备且分离为奶油色粉末。

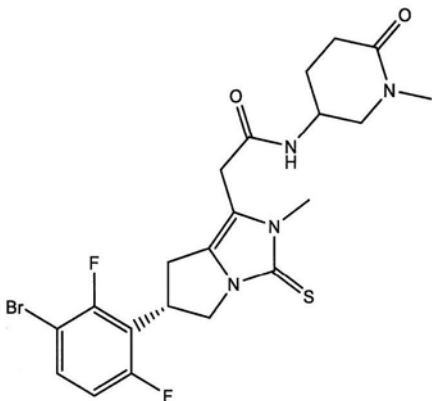
[3472] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 7.72 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.78 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.43 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=11.5, 9.3\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.58 (2H, td, $J=6.5, 5.3\text{Hz}$), 3.43 (3H, s), 3.31 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$)。

[3473] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156, 155.9, 155.8,

132.5, 132.4, 127.5, 119.4, 118.8, 118.6, 118.5, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 58.9, 49.3, 34.8, 31.3, 29.3, 27.7。

[3474] 实施例457: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-6-氧代哌啶-3-基)乙酰胺

[3475]



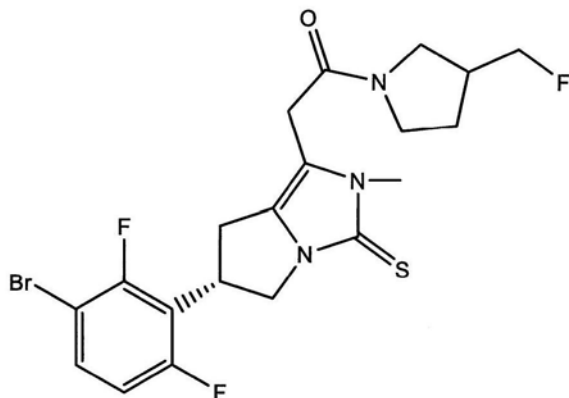
[3476] 化合物以类似于实施例22的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为奶油色粉末。

[3477] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.8.35 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.17 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 4.04 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J=11.7, 7.7\text{Hz}$), 3.47 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 2.77 (3H, 2s), 2.28 (2H, m), 1.86 (1H, m), 1.75 (1H, m)。

[3478] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 167.6, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.5, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.3, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 52.9, 49.6, 43.4, 43.4, 34.8, 33.9, 31.5, 31.1, 31.1, 29.2, 29, 29, 26.1。

[3479] 实施例458: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(3-(氟甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮

[3480]



[3481] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

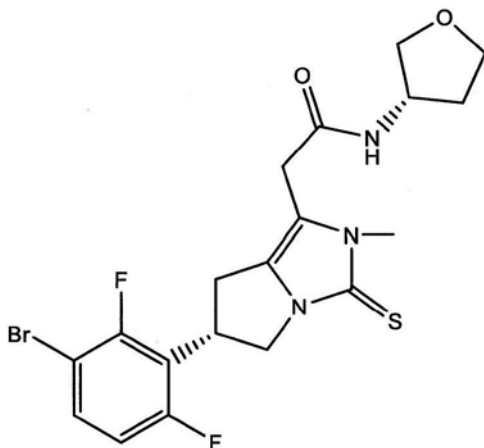
[3482] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.72 (1H, m), 7.16 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.44 (3H, m), 4.22 (1H, dd, $J=11.4, 9.2\text{Hz}$), 3.80 (1H, m), 3.70 (0.5H, m), 3.65 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.61 (0.5H, m), 3.48

(1.5H,m), 3.37 (3H,2s), 3.28 (2H,m), 3.11 (0.5H,m), 2.85 (1H,m), 2.65 (0.5H,m), 2.56 (0.5H,m), 2.04 (0.5H,m), 1.92 (0.5H,m), 1.75 (0.5H,m), 1.62 (0.5H,m)。

[3483] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.3, 166.3, 160.8, 160.7, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.3, 128.3, 128.3, 118.9, 118.8, 118.7, 116.2, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 84.8, 84.8, 83.7, 83.7, 49.6, 48, 47.9, 47.2, 47.2, 45.4, 45, 37.3, 37.2, 37.1, 37.1, 34.8, 31.5, 31.5, 30.3, 30.1, 30.1, 29.2, 27.2, 27.1, 25.4, 25.4, 25.4, 25.4。

[3484] 实施例459: 2-((S)-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3485]



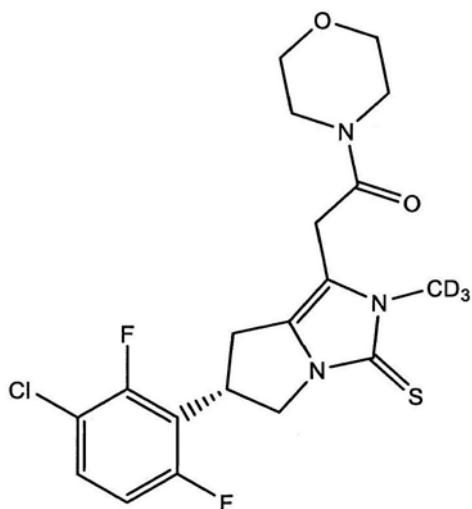
[3486] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-1-(1H-咪唑-1-基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(3-溴-2,6-二氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为奶油色粉末。

[3487] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.36 (1H,d,J=6.6Hz), 7.72 (1H,m), 7.16 (1H,t,J=9.3Hz), 4.44 (1H,quin,J=8.6Hz), 4.22 (2H,m), 3.78 (2H,m), 3.72 (1H,dd,J=8.9,6.0Hz), 3.66 (1H,td,J=8.3,5.6Hz), 3.46 (1H,dd,J=8.9,3.5Hz), 3.43 (2H,s), 3.40 (3H,s), 3.28 (1H,dd,J=15.8,9.5Hz), 2.88 (1H,dd,J=15.8,7.9Hz), 2.08 (1H,dq,J=12.8,7.6Hz), 1.71 (1H,m)。

[3488] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.6, 160.8, 160.8, 159.2, 159.1, 157.6, 157.5, 156.2, 155.9, 155.9, 132.5, 132.4, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 113.8, 113.8, 113.6, 113.6, 104.1, 104.1, 103.9, 103.9, 72.4, 66.3, 49.8, 49.6, 34.8, 32, 31.5, 31.1, 29.2。

[3489] 实施例460: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-(甲基- d_3)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-吗啉代乙-1-酮

[3490]



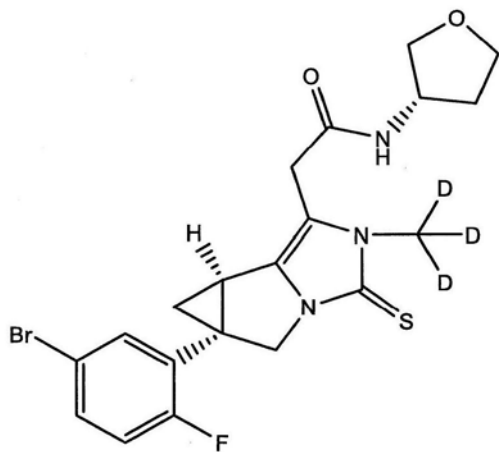
[3491] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3492] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.61 (1H, td, $J=8.8, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, td, $J=9.5, 1.6\text{Hz}$), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=11.6, 7.8\text{Hz}$), 3.74 (2H, s), 3.60 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.27 (1H, dd, $J=15.8, 9.4\text{Hz}$), 2.86 (1H, dd, $J=15.8, 7.9\text{Hz}$)。

[3493] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 166.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.5, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.2, 118.9, 118.8, 118.6, 116.2, 116.1, 116, 115.9, 115.9, 113.3, 113.2, 113.1, 113.1, 66, 66, 49.5, 45.6, 41.7, 34.8, 29.2, 28.8。

[3494] 实施例461: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基- d_3)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3495]



[3496] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

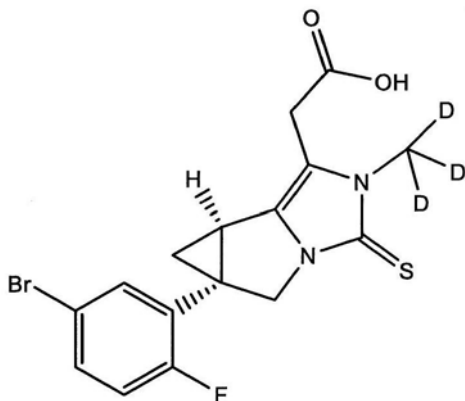
[3497] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.39 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.58 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.26 (1H, m), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (2H, m), 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, m), 3.49 (1H, dd, J

=3.6, 8.9Hz), 2.88 (1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 2.10 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.70 (1H, dd, J=8.4, 5.4Hz), 1.13 (1H, m)。

[3498] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 161.8, 160.2, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 131, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 116.1, 72.4, 66.3, 52.4, 49.8, 32, 31.5, 31, 22.1, 20.7。

[3499] 实施例462: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基- d_3)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸

[3500]



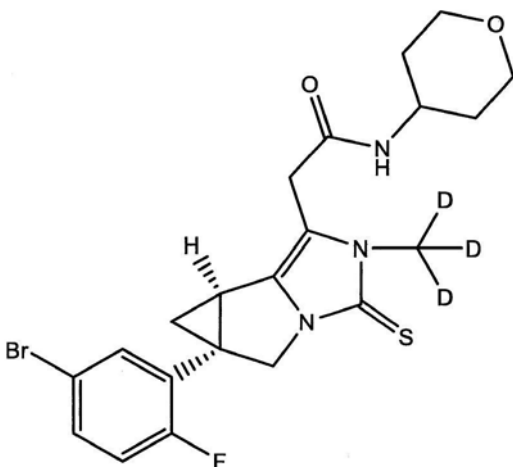
[3501] 化合物以类似于实施例2的方式从(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-5-(5-溴-2-氟苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸制备。产物分离为米色固体。

[3502] ^1H NMR (DMSO-d_6): 12.78 (1H, br s), 7.57 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J=10.1, 8.7Hz), 4.16 (1H, d, J=11.9Hz), 3.86 (1H, d, J=12.0Hz), 3.75 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J=8.5, 4.1Hz), 1.70 (1H, dd, J=8.4, 5.4Hz), 1.13 (1H, m)。

[3503] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 170.9, 161.8, 160.2, 157, 133, 133, 132.4, 132.3, 131.2, 129.1, 129, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 115.2, 52.5, 52.4, 31.5, 29.7, 22.1, 20.6。

[3504] 实施例463: 2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基- d_3)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[3505]



[3506] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS, 6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

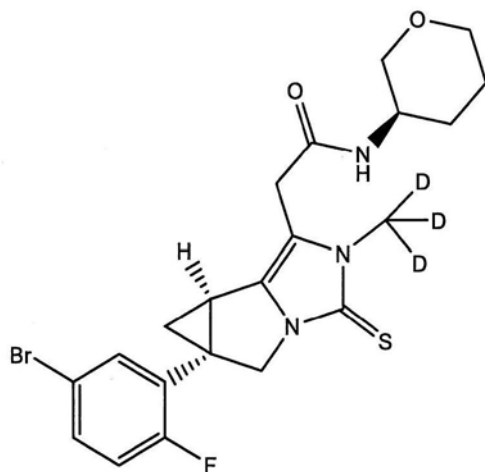
[3507] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.14 (1H, d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, m), 7.56 (1H, ddd, J=6.5, 4.4,

2.3Hz), 7.24 (1H, dd, J=10.2, 8.7Hz), 4.14 (1H, d, J=11.9Hz), 3.85 (1H, d, J=12.2Hz), 3.82 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.49 (2H, m), 3.33 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J=8.4, 3.9Hz), 1.71 (3H, m), 1.40 (2H, m), 1.13 (1H, t, J=4.8Hz)。

[3508] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167, 161.8, 160.2, 156.8, 133.1, 133.1, 132.4, 132.3, 131, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 116.2, 65.9, 52.4, 45.2, 32.4, 32.4, 31.5, 31.2, 22.1, 20.7。

[3509] 实施例464: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基- d_3)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酰胺

[3510]



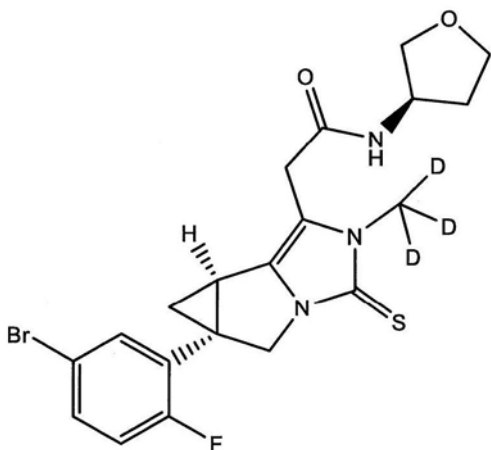
[3511] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色固体。

[3512] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.14 (1H, br d, J=7.5Hz), 7.58 (1H, dd, J=6.7, 2.6Hz), 7.56 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=10.1, 8.7Hz), 4.14 (1H, d, J=12.0Hz), 3.85 (1H, d, J=12.2Hz), 3.71 (2H, m), 3.65 (1H, dt, J=11.1, 4.3Hz), 3.51 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.14 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J=8.5, 4.1Hz), 1.83 (1H, br d, J=12.0Hz), 1.68 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.12 (1H, t, J=4.8Hz)。

[3513] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.4, 161.8, 160.2, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 131, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 116.1, 70.1, 67, 52.4, 45.2, 31.5, 31.1, 28.6, 23.9, 22.1, 20.7。

[3514] 实施例465: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-(甲基- d_3)-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3515]



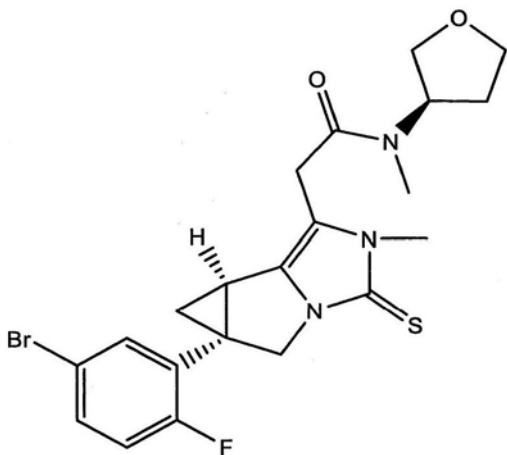
[3516] 化合物以类似于实施例32的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(1H-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为米色固体。

[3517] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.40 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.58 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.1, 8.7\text{Hz}$), 4.26 (1H, m), 4.14 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 3.80 (2H, m), 3.74 (1H, dd, $J=8.9, 5.9\text{Hz}$), 3.67 (1H, td, $J=8.2, 5.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, m), 3.49 (1H, dd, $J=3.6, 8.9\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{Hz}$), 2.10 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.70 (1H, dd, $J=8.4, 5.4\text{Hz}$), 1.13 (1H, m)。

[3518] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 167.7, 161.8, 160.2, 156.8, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 131, 129.2, 129.1, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 116.1, 72.3, 66.3, 52.4, 49.8, 32.1, 31.5, 31, 22.1, 20.7。

[3519] 实施例466: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3520]



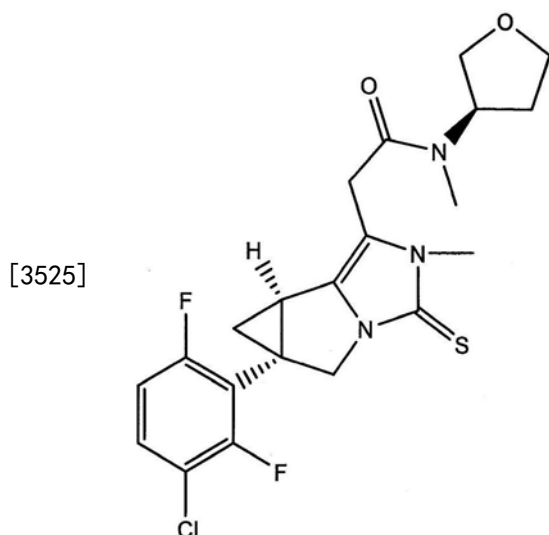
[3521] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(5-溴-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色固体。

[3522] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.58 (2H, m), 7.24 (1H, m), 5.11 (0.6H, m), 4.72 (0.4H, m), 4.15 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.0-3.51 (7H, m), 3.31 (3H, 2s), 2.98 (1.8H, s), 2.86 (1H, m), 2.76 (1.2H, s), 2.24 (0.4H, m), 2.12 (0.6H, m), 1.89 (0.4H, m), 1.81 (0.6H, m), 1.70 (1H, m), 1.13

(1H,m)。

[3523] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.7, 161.8, 160.2, 160.2, 156.9, 156.8, 133.1, 133.1, 133, 132.4, 132.3, 130.8, 130.7, 129.2, 129.1, 129.1, 129, 118, 117.9, 116.2, 116.2, 116.2, 116.1, 69.4, 69.3, 67.2, 67.1, 56.6, 53, 52.4, 31.6, 31.6, 31.5, 31.5, 29.9, 29.8, 29.8, 29.4, 29.3, 22.1, 20.7。

[3524] 实施例467: 2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺



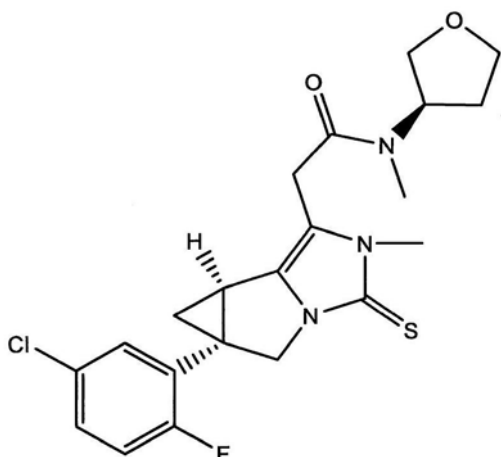
[3526] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5aS,6aR)-5a-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色固体。

[3527] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.64 (1H,m), 7.21 (1H,br t, $J=9.0\text{Hz}$), 5.11 (0.6H,m), 4.71 (0.4H,m), 4.11 (1H,br d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.0-3.51 (7H,m), 3.32 (3H,2s), 2.96 (1.8H,s), 2.76 (2.2H,m), 2.24 (0.4H,m), 2.12 (0.6H,m), 1.88 (0.4H,m), 1.80 (0.6H,m), 1.69 (1H,m), 1.26 (1H,m)。

[3528] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.6, 161.3, 161.2, 159.6, 159.6, 157.8, 157.8, 156.9, 156.8, 156.2, 156.1, 130.4, 130.3, 130.3, 117.1, 116.9, 116.8, 116.6, 116.5, 115.8, 115.7, 115.6, 115.6, 112.9, 112.9, 112.8, 112.8, 69.4, 69.3, 67.2, 67.1, 56.6, 53, 52.2, 31.5, 31.5, 29.9, 29.9, 29.8, 29.5, 29.3, 27.7, 25.7, 21.8, 21.7, 21.2, 21.2。

[3529] 实施例468: 2-((5aS,6aR)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-甲基-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[3530]



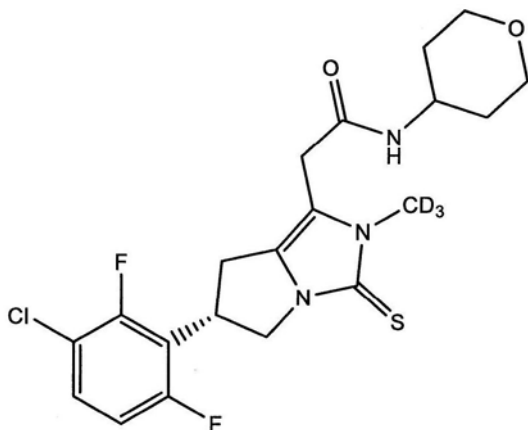
[3531] 化合物以类似于实施例34的方式从2-((5a*S*,6a*R*)-5a-(5-氯-2-氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,3,5,5a,6,6a-六氢环丙[3,4]吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)乙酸制备且分离为米色固体。

[3532] ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.45 (2H, m), 7.30 (1H, m), 5.11 (0.6H, m), 4.72 (0.4H, m), 4.15 (1H, br d, $J=11.9\text{Hz}$), 4.0-3.52 (7H, m), 3.31 (3H, 2s), 2.97 (1.8H, s), 2.86 (1H, m), 2.76 (1.2H, s), 2.24 (0.4H, m), 2.12 (0.6H, m), 1.89 (0.4H, m), 1.80 (0.6H, m), 1.70 (1H, m), 1.13 (1H, m)。

[3533] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 168.3, 167.7, 161.3, 161.3, 159.7, 159.7, 156.9, 156.8, 130.8, 130.7, 130.2, 130.2, 129.4, 129.4, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.3, 117.6, 117.4, 116.3, 116.2, 69.4, 69.3, 67.2, 67.1, 56.6, 53.1, 52.4, 31.7, 31.6, 31.5, 31.5, 30, 29.8, 29.8, 29.5, 29.3, 27.7, 22.1, 20.7。

[3534] 实施例469: (S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-(甲基- d_3)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙酰胺

[3535]



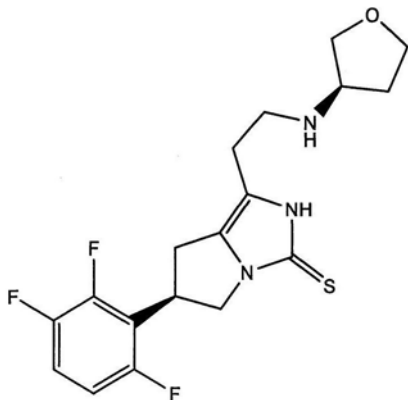
[3536] 化合物以类似于实施例32的方式从(S)-2-(6-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-*c*]咪唑-1-基)-1-(1*H*-咪唑-1-基)乙-1-酮制备且分离为灰白色固体。

[3537] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.11 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.61 (1H, td, $J=8.7, 5.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, $J=11.6, 9.2\text{Hz}$), 3.81 (3H, m), 3.74 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=9.0, 15.9\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 1.69 (2H, m), 1.38 (2H, m)。

[3538] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 166.8, 160.1, 160.1, 158.5, 158.4, 156.6, 156.5, 156.2, 154.9, 154.9, 129.7, 129.6, 128.4, 118.8, 118.7, 118.6, 116.4, 116, 115.9, 113.2, 113.1, 65.8, 49.5, 45.2, 34.7, 32.4, 31.3, 29.2。

[3539] 实施例470: (R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-1-(2-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)乙基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[3540]



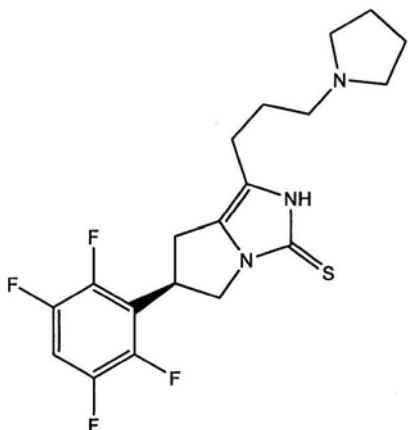
[3541] 化合物以类似于实施例35的方式从2-((R)-6-(2,3,6-三氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺制备且分离为奶油色粉末。

[3542] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.90 (1H, br s), 9.24 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.43 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.2, 9.0\text{Hz}$), 3.92 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.75 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.32 (1H, dd, $J=9.1, 15.5\text{Hz}$), 3.15 (2H, m), 2.96 (1H, br dd, $J=15.6, 8.7\text{Hz}$), 2.81 (2H, br t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.20 (1H, m), 2.01 (1H, m)。

[3543] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 157, 156.9, 155.9, 155.4, 155.3, 150.9, 149.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 129.3, 118.5, 118.5, 118.4, 118.3, 116.6, 116.5, 116.5, 116.4, 114.9, 112, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 68.8, 66.4, 57.3, 48.3, 43.7, 35.7, 29, 28.8, 21.2。

[3544] 实施例471: (R)-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-6-(2,3,5,6-四氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮

[3545]



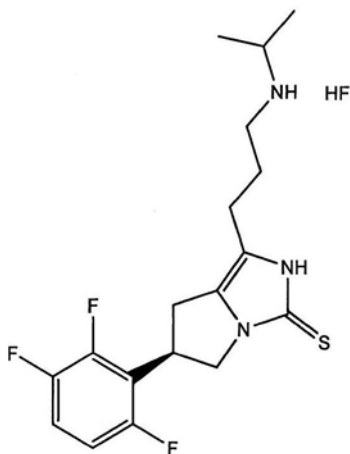
[3546] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-1-(吡咯烷-1-基)-3-(6-(2,3,5,6-四氟苯基)-3-硫酮基-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为灰白色粉末。

[3547] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.81 (1H, br s), 7.84 (1H, m), 4.49 (1H, m), 4.15 (1H, dd, $J=11.7, 9.1\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=11.7, 7.6\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=15.6, 9.3\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J=15.7, 7.8\text{Hz}$), 2.38 (6H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.66 (6H, m)。

[3548] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 155, 146.4, 146.4, 146.3, 146.3, 146.3, 146.3, 146.2, 145.3, 145.3, 145.3, 145.3, 145.2, 145.2, 145.2, 145.2, 144.8, 144.8, 144.7, 144.7, 144.7, 144.6, 144.6, 143.7, 143.7, 143.7, 143.6, 143.6, 143.6, 143.6, 143.5, 127.4, 120.6, 120.5, 120.4, 119.6, 105.8, 105.7, 105.5, 54.6, 53.5, 48.3, 35.8, 29, 26.9, 23.1, 22。

[3549] 实施例472: (R)-1-(3-(异丙基氨基)丙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮氢氟化物

[3550]



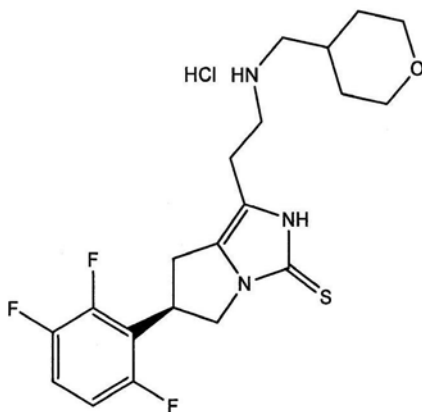
[3551] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-N-异丙基-3-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙酰胺制备且分离为浅米色固体。

[3552] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.85 (1H, br s), 8.44 (2H, br), 7.48 (1H, qd, $J=9.4, 5.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, m), 4.47 (1H, quin, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=9.5, 15.8\text{Hz}$), 3.25 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J=15.6, 7.8\text{Hz}$), 2.84 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.83 (2H, quin, $J=7.6\text{Hz}$), 1.19 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

[3553] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 156.9, 156.9, 155.4, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.6, 147.6, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.4, 147.3, 147.3, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 145.9, 128.1, 119.1, 119, 119, 118.9, 118.2, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 112, 112, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 49.5, 48.5, 43.2, 35.6, 29.1, 24.7, 21.2, 18.7, 18.6。

[3554] 实施例473: (R)-1-(2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[3555]



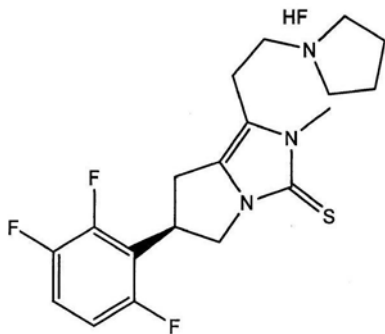
[3556] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺制备且分离为黄色固体。

[3557] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.91 (1H, s), 8.93 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.5, 9.2\text{Hz}$), 3.86 (2H, m), 3.75 (1H, dd, $J=11.5, 8.3\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=15.5, 9.2\text{Hz}$), 3.27 (2H, td, $J=11.7, 2.1\text{Hz}$), 3.12 (2H, m), 2.95 (1H, dd, $J=15.6, 8.7\text{Hz}$), 2.82 (4H, m), 1.94 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.21 (2H, qd, $J=12.2, 4.5\text{Hz}$)。

[3558] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 156.9, 156.9, 155.8, 155.3, 155.3, 129.2, 118.6, 118.5, 118.5, 118.4, 116.6, 116.5, 116.5, 116.4, 115, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 66.3, 51.9, 48.3, 45.4, 35.7, 31.7, 30, 29, 20.8。

[3559] 实施例474: (R)-2-甲基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮氢氟化物

[3560]



[3561] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-1-(吡咯烷-1-基)乙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

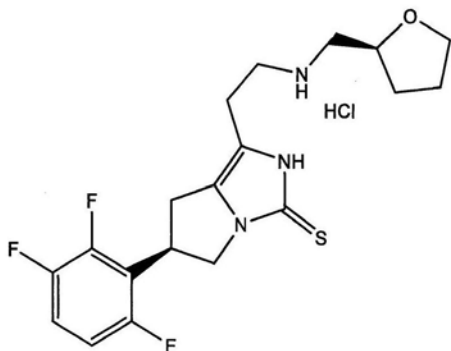
[3562] ^1H NMR (DMSO-d_6): 9.65 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=9.3, 11.3\text{Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J=11.6, 7.9\text{Hz}$), 3.47 (3H, s), 3.38 (1H, dd, $J=9.4, 15.7\text{Hz}$), 3.25-2.95 (6H, m), 3.00 (1H, dd, $J=15.7, 8.2\text{Hz}$), 2.87 (2H, m), 1.89 (4H, m)。

[3563] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 156.9, 156.9, 156.5, 155.3, 155.3, 149.1, 149, 149, 148.9, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 145.9, 145.9, 145.9, 145.8, 145.8, 127.9, 118.8, 118.7, 118.7, 118.6, 117.4, 117.3, 116.5, 116.5, 116.4, 116.4, 112, 112, 112, 111.9,

111.8, 111.8, 111.8, 111.8, 53.3, 51.8, 49.3, 34.8, 31.3, 29.3, 22.7, 21.6。

[3564] 实施例475: (R)-1-(2-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

[3565]



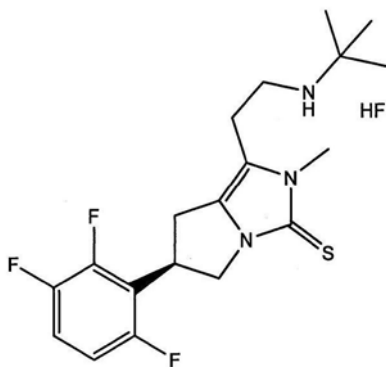
[3566] 化合物以类似于实施例35的方式从N-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)-2-((R)-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺制备且分离为奶油色粉末。

[3567] ^1H NMR (DMSO-d_6): 11.90 (1H, s), 8.92 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.15 (2H, m), 3.80 (1H, dt, $J=8.1, 6.9\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.6, 8.4\text{Hz}$), 3.71 (1H, td, $J=7.8, 6.1\text{Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=15.6, 9.1\text{Hz}$), 3.15 (2H, m), 3.06 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J=8.6, 15.6\text{Hz}$), 2.89 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.00 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.55 (1H, m)。

[3568] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 157, 156.9, 155.8, 155.4, 155.3, 149.1, 149.1, 149.1, 149, 149, 149, 147.6, 147.6, 147.5, 147.5, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 145.9, 129.2, 118.6, 118.5, 118.5, 118.4, 116.6, 116.5, 116.5, 116.4, 115, 112, 112, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 73.7, 67.6, 50.3, 48.3, 45.3, 35.8, 29, 28.8, 25, 20.9。

[3569] 实施例476: (R)-1-(2-(叔丁基氨基)乙基)-2-甲基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮氢氟化物

[3570]



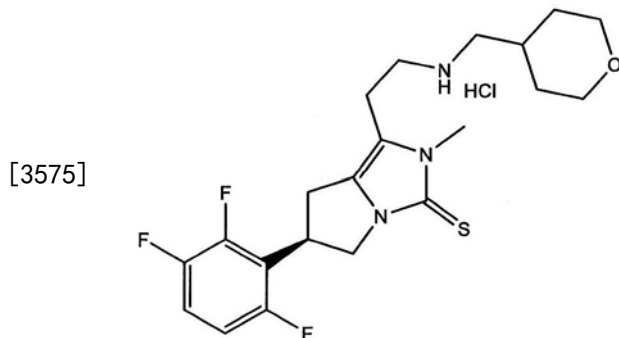
[3571] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-N-(叔丁基)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)乙酰胺制备且分离为灰白色固体。

[3572] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.61 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.21 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.8\text{Hz}$), 4.24 (1H, dd, $J=9.5, 11.2\text{Hz}$), 3.83 (1H, dd, $J=11.6, 8.2\text{Hz}$), 3.48 (3H, s), 3.42 (1H, dd, $J=9.3, 15.5\text{Hz}$), 3.04 (1H, dd, $J=8.5, 15.8\text{Hz}$), 3.02 (2H, m), 2.83 (2H, m), 1.25

(9H, br s)。

[3573] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 157, 156.5, 155.4, 149.2, 149.1, 147.6, 147.5, 147.5, 146.1, 146, 145.9, 128.1, 118.7, 118.6, 118.5, 117.2, 116.6, 116.5, 116.5, 116.4, 112, 111.8, 55.7, 49.3, 39.8, 34.8, 31.4, 29.1, 25.7, 22.2。

[3574] 实施例477: (R)-2-甲基-1-(2-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)乙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮盐酸盐

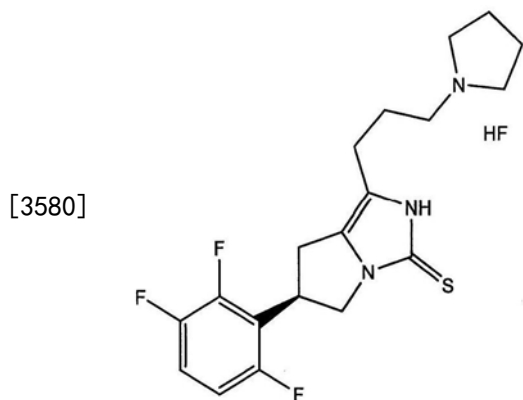


[3576] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-2-(2-甲基-3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)乙酰胺制备且分离为米色固体。

[3577] ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.87 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.44 (1H, quin, $J=8.7\text{Hz}$), 4.23 (1H, dd, $J=11.4, 9.3\text{Hz}$), 3.85 (2H, m), 3.82 (1H, dd, $J=11.7, 8.1\text{Hz}$), 3.47 (3H, s), 3.39 (1H, dd, $J=9.3, 15.7\text{Hz}$), 3.28 (2H, td, $J=11.7, 2.1\text{Hz}$), 3.12 (2H, m), 3.0 (1H, dd, $J=8.3, 15.7\text{Hz}$), 2.97 (2H, m), 2.84 (2H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 1.94 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.22 (2H, qd, $J=12.3, 4.8\text{Hz}$)。

[3578] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): 157, 156.9, 156.6, 155.4, 155.3, 149.1, 149.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.4, 147.4, 146, 145.9, 145.9, 145.9, 128.4, 118.7, 118.7, 118.6, 118.5, 116.7, 116.6, 116.6, 116.5, 116.4, 112.1, 112, 112, 112, 111.9, 111.9, 111.8, 111.8, 66.3, 52.1, 49.4, 45.2, 34.8, 31.9, 31.4, 30, 29.2, 20.8。

[3579] 实施例478: (R)-1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-硫酮氢氟化物



[3581] 化合物以类似于实施例35的方式从(R)-1-(吡咯烷-1-基)-3-(3-硫酮基-6-(2,3,6-三氟苯基)-2,5,6,7-四氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-1-基)丙-1-酮制备且分离为浅米色固体。

[3582] ^1H NMR (DMSO-d_6) : 11.84 (1H, s), 9.83 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.45 (1H, quin, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=11.4, 9.1\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=11.7, 8.1\text{Hz}$), 3.29 (1H, dd, $J=9.0, 15.6\text{Hz}$), 3.19–2.86 (4H, br), 3.05 (2H, m), 2.93 (1H, dd, $J=15.6, 8.4\text{Hz}$), 2.43 (2H, br t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.94 (6H, m)。

[3583] ^{13}C NMR (DMSO-d_6) : 156.9, 156.9, 155.4, 155.3, 155.3, 149.1, 149.1, 149, 149, 147.6, 147.5, 147.5, 147.4, 147.4, 147.3, 146, 145.9, 145.9, 128.1, 118.9, 118.8, 118.7, 118.7, 118.2, 116.6, 116.5, 116.4, 116.4, 112, 112, 112, 112, 111.9, 111.8, 111.8, 111.8, 53.2, 48.4, 35.7, 29, 24.2, 22.6, 21.2。

[3584] G. 多巴胺- β -羟化酶抑制测定

[3585] 化合物抑制DBH活性的能力可使用以下细胞测定来评估。出于本发明的目的,如果化合物在此细胞测定中在 $10\mu\text{M}$ 下展现在 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性,则认为其为“DBH抑制剂”。本发明的优选化合物(包括几乎所有上述特定实施例)在此细胞测定中在 $1.0\mu\text{M}$ 下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。本发明的更优选的化合物在此细胞测定中在 $1.0\mu\text{M}$ 下展现 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性。本发明的特别优选的化合物在此分析中在 100nM 下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。

[3586] 将获自LGC Standards (Teddington, UK)的SK-N-SH细胞(ATCC HTB-11)在补充有 25mM Hepes、 100U/mL 青霉素G、 $0.25\mu\text{g/mL}$ 两性霉素B、 $100\mu\text{g/mL}$ 链霉素以及 10% Gibco® 胎牛血清的伊格尔氏最小必需培养基中培养。使细胞在 37°C 下在 $5\%\text{CO}_2$ - 95% 空气的湿润气氛中在T162cm烧瓶(Corning, NY)中生长。在收集前,自细胞移出胎牛血清4小时。

[3587] 为了制备细胞匀浆,移出培养基,并且用 50mM Tris-HCl (pH 7.4)洗涤细胞单层。随后将细胞自烧瓶中废弃且重新悬浮于 50mM Tris (pH 7.4)中。将细胞悬浮液用SilentCrusher M (Heidolph)短暂匀浆,并且将所得匀浆等分且在 -80°C 下冷冻储存。

[3588] 使用BSA (50 – $250\mu\text{g/mL}$)的标准曲线,用BioRad蛋白测定(BioRad)在细胞匀浆中定量总蛋白。

[3589] 通过Nagatsu和Udenfriend的方法的修改形式测量DBH活性(Nagatsu, T. 和 S. Udenfriend: “Photometric assay of dopamine-hydroxylase activity in human blood.” Clin. Chem. 18 (9) : 980–983, 1972), 所述方法为基于酪胺至章鱼胺的酶促羟基化。形成的章鱼胺随后被氧化成对羟基苯甲醛,并且通过分光光度法测量。简言之,反应混合物(总体积为 $500\mu\text{l}$)含有:细胞匀浆($75\mu\text{g}$ 总蛋白)、乙酸钠pH 5.0 (200mM)、N-乙基马来酰亚胺(30mM)、 CuSO_4 ($5\mu\text{M}$)、过氧化氢酶水溶液(0.5mg/mL)、优降宁-HCl (1mM)、富马酸钠(10mM)、抗坏血酸(10mM)、抑制剂或媒介物以及酪胺(25mM)。在 37°C 下预孵育10分钟后,通过添加酪胺起始反应。反应在 37°C 下实施45分钟,然后用 $50\mu\text{l}$ 过氯酸(2M)终止。将样品以 16100g 离心3分钟,并且将上清液进行固相萃取。使用先前用MilliQ水平衡的SPE柱ISOLUTE SCX-3 (100mg , 1mL)或SPE 2mL 固定96孔板ISOLUTE SCX-3 (100mg)实施固相萃取。将柱/板以 150g 离心2分钟。弃去洗脱液,并且用 1mL MilliQ水洗涤基质,之后用 $2\times 0.25\text{mL}$ 氢氧化铵(4M)洗脱章鱼胺。用 $100\mu\text{l}$ 高碘酸钠(2%)将章鱼胺氧化成对羟基苯甲醛6分钟,并且用 $100\mu\text{l}$ 偏亚硫酸氢钠(10%)停止。在Spectramax微板读数器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)上在 330nm 下测量吸光度。所有酶促反应均一式两份实施。

[3590] 结果在下表中报告为在所测试的抑制剂浓度下的活性(以对照%表示)。

[3591] 此外,可使用以下测定在人血浆中评估化合物抑制DBH活性的能力。出于本发明的目的,如果化合物在此分析中在10 μ M下展现在 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性,则认为其为“DBH抑制剂”。本发明的优选化合物(包括上述特定实施例的大部分)在此细胞测定中在1.0 μ M下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。本发明的更优选化合物在此细胞测定中在1.0 μ M下展现 $\leq 20\%$ 的“对照%”内的活性。本发明的特别优选的化合物在此测定中在100nM下展现 $\leq 50\%$ 的“对照%”内的活性。

[3592] 通过Nagatsu和Udenfriend的方法(Nagatsu,T.和Udenfriend,S.“Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase activity in human blood.”Clin.Chem.18(9)980-983,1972)进行轻微修改测量人血浆中多巴胺 β 羟化酶的活性。过氧化氢酶、N-乙基马来酰亚胺、酪胺、富马酸二钠、优降宁、乙酸钠、抗坏血酸、硫酸铜以及八溴胺获自Sigma Chemical Co.,St.Louis,Mo.63178。人血浆样品获自健康供体(Instituto Português do Sangue Transplantação, Centro Sangue Transplantação, Porto, Portugal)。自收集之日起,血浆储存在-80 $^{\circ}$ C下直至使用。测试化合物最初于10mM浓度的二甲基亚砷中制备,并且在二甲基亚砷中稀释至所需浓度。将测试化合物在超纯水中进一步稀释至浓度为待测试最终浓度的20倍。测试化合物的最终浓度为10nM、100nM以及1000nM。将用于构成孵育缓冲液的各种试剂预混合,并且由以下组分组成:乙酸钠缓冲液(1M, pH 5.0, 18ml)、富马酸钠(0.2M, 4.5ml)、抗坏血酸(0.2M, 4.5ml, 新鲜制备)、优降宁(20mM, 新鲜制备, 4.5ml)、N-乙基马来酰亚胺(0.2M, 4.5ml)、过氧化氢酶(10 000U/ml, 9ml)、硫酸铜(20 μ M, 4.5ml)和4.5超纯水。标准孵育混合物(总体积, 950 μ l)含有:50 μ l化合物或媒介物(2%二甲基亚砷);700 μ l孵育缓冲液;125 μ l血浆(或用于空白反应或标准曲线的盐水);75 μ l盐水。将反应混合物置于水浴中,在37 $^{\circ}$ C下振荡且预孵育10分钟。添加酪胺(0.5M)且孵育45分钟。将反应内容物暴露于空气中。使用在预孵育期结束时添加2M高氯酸的酶制剂的样品(具有125 μ l血浆)作为空白。使用每种测试化合物的空白。对于章鱼胺标准曲线,通过增加在2M高氯酸中制备的章鱼胺的浓度(0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20 μ g/ml, 最终浓度)替代2M高氯酸。通过添加200 μ l 2M摩尔高氯酸停止孵育,并且将混合物以9000g离心5分钟。将上清液流体(800 μ l)转移至柱(SPE柱 ISOLUTE SCX-3, 100mg)且以150g离心2分钟。通过以150g离心2分钟,用0.5ml超纯水将柱洗涤两次。通过以150g离心2分钟,用0.3ml 4M氢氧化铵洗脱两次吸附的章鱼胺。接着通过添加200 μ l高碘酸钠(2%)并孵育6分钟将洗脱液中的章鱼胺转化为对羟基苯甲醛。接着通过添加200 μ l偏亚硫酸氢钠(10%)还原过量高碘酸盐。利用SpectraMAX plus 384 (Molecular Devices)和软件SOFTmax®PR0 Software 5.3分光光度计在96孔板中测量330nm下的吸光度。吸光度与0.5 μ g/ml至20 μ g/ml的章鱼胺浓度呈线性关系。多巴胺 β 羟化酶活性测定为形成的章鱼胺的nmol/ml血浆/小时,并且化合物的效应以对照%表示。

[3593] 结果在下表中报告为在所测试的抑制剂浓度下的活性(以对照%表示)。

[3594] H. 药物代谢动力学概况的评价

[3595] 将成年雄性Wistar大鼠保持在控制环境条件下(12小时光/暗循环, 室温22 $^{\circ}$ C $\pm$ 1 $^{\circ}$ C以及湿度50 $\pm$ 5%, 随意获取食物和自来水)。在实验前当天,使动物禁食。在设计以评估实施例56、66、199以及232的药物代谢动力学概况的实验中,向大鼠(n=4/组)经口(p.o.)施用实施例56、66、199以及232(10mg/kg/4mL;媒介物:40%kleptose)且在给药后1

小时和2小时从麻醉的动物收集血浆和脑样品。通过腹膜内施用戊巴比妥钠 (60mg/kg) 麻醉动物。自心脏穿孔将血液收集至肝素化管中且保持在冰上直至于4℃下以1,500g离心15分钟。将血浆和脑样品储存在小于-20℃下直至分析为止。

[3596] 解冻后,将200μL具有0.1%甲酸的乙腈添加至100μL血浆中。使样品涡旋并以10 000g离心10分钟。过滤上清液并注入质谱仪中。

[3597] 解冻并称重后,向脑中添加水,以产生0.1mg/ml的组织浓度。接着使用Heidolph DIAX 900混合器使样品匀浆且转移到塑料管。以10 000g离心20分钟后,获取上清液且如针对血浆所阐述进行处理。

[3598] I. 大鼠肾上腺匀浆中的DBH活性

[3599] 通过Nagatsu和Udenfriend的方法 (Nagatsu,T.和Udenfriend,S. “Photometric assay of dopamine-β-hydroxylase activity in human blood.” Clin.Chem.18 (9) 980-983,1972) 进行轻微修改测量大鼠肾上腺匀浆中的多巴胺β羟化酶活性。过氧化氢酶、N-乙基马来酰亚胺、酪胺、富马酸二钠、优降宁、乙酸钠、抗坏血酸、硫酸铜以及章鱼胺获自Sigma Chemical Co., St.Louis, Mo. 63178。在kleptose 40%中以0.75mg/mL、2.5mg/mL或7.5mg/mL的浓度制备测试化合物以待以10mg/kg的剂量施用。向wistar大鼠施用化合物和媒介物 (kleptose 40%) 且在施用后0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、15小时以及24小时收集肾上腺。样品由每个动物的右肾上腺和左肾上腺构成。自收集之日起,于-30℃下将肾上腺储存在200μL 50mM Tris pH 7.4中。将样品匀浆且接着量化匀浆用于蛋白质。将蛋白质浓度调节到1.6mg/ml。将用于构成孵育缓冲液的各种试剂预混合,并且由以下组分组成:乙酸钠缓冲液 (1M, pH 5.0, 6.0mL)、富马酸钠 (0.2M, 1.5mL)、抗坏血酸 (0.2M, 1.5mL, 新鲜制备)、优降宁 (20mM, 新鲜制备, 1.5mL)、N-乙基马来酰亚胺 (0.2M, 1.5mL)、过氧化氢酶 (55000U/ml, 3mL)、硫酸铜 (90μM, 1.67mL) 和超纯水 (1.33mL)。标准孵育混合物 (总体积, 500 μL) 含有: 350μL孵育缓冲液; 125μL蛋白样品 (或用于空白反应或标准曲线的缓冲液)。将反应混合物置于水浴中,在37℃下振荡并预孵育10分钟。添加酪胺 (0.4M, 25μL) 且孵育45分钟。将反应内容物暴露于空气中。使用在预孵育期结束时添加2M高氯酸的酶制剂的样品 (具有125μL蛋白样品) 作为空白。使用每种测试化合物的空白。对于章鱼胺标准曲线,通过增加在2M高氯酸中制备的章鱼胺的浓度 (0.5、1、2.5、5、7.5、10μg/mL, 最终浓度) 替代2M高氯酸。通过添加50μL 2M摩尔高氯酸停止孵育,并且将混合物以16000g离心3分钟。将上清液流体 (500μL) 转移至管柱 (SPE柱 ISOLUTE SCX-3, 100mg) 且以150g离心2分钟。通过以150g离心2分钟,用0.5ml超纯水将管柱洗涤两次。通过以150g离心2分钟,用250μL 4M氢氧化铵洗脱两次吸附的章鱼胺。接着通过添加100μL高碘酸钠 (2%) 且孵育6分钟将洗脱液中的章鱼胺转化为对羟基苯甲醛。通过添加100μl 偏亚硫酸氢钠 (10%), 接着还原过量高碘酸盐。利用 SpectraMAX plus 384 (Molecular Devices) 和软件 **SOFTmax®** PRO Software 5.3分光光度计在96孔板中测量330nm下的吸光度。吸光度与0.5μg/mL至10μg/mL的章鱼胺浓度呈线性关系。多巴胺β羟化酶活性测定为形成的章鱼胺的nmol/mg蛋白/小时,并且化合物的效应以对照%表示。

[3600] J. 儿茶酚胺测定

[3601] 如先前所述实施脑干中的儿茶酚胺量化 (Bonifacio, M.J.; Sousa, F.; Neves, M.; Palma, N.; Igreja, B.; Pires, N.M.; Wright, L.C.; Soares-da-Silva, P. “Characterization

of the interaction of the novelanthyhypertensive etamicastat with human dopamine-beta-hydroxylase:comparison with nepicastat.”Eur.J.Pharmacol.751,50-58,2015.),进行轻微修改。在40%kleptose中以2.5mg/ml的浓度制备测试化合物以待以10mg/kg的剂量施用。向Wistar大鼠施用化合物和媒介物(kleptose 40%)且在施用后的限定时间点将组织(脑干或左心室)收集于过氯酸(0.2M)中。将组织于4℃下储存过夜且接着通过离心(1500g,4分钟,4℃)经由0.22μm孔径过滤器(Costar Spin-x,来自Corning公司,USA)过滤溶液。通过使用Spheri-5RP-185mm管柱(Perkin-Elmer)在具有电化学检测的HPLC系统上直接注射50μl样品体积,在滤液中量化儿茶酚胺。移动相由含有0.1M柠檬酸、0.1M乙酸钠、0.15mM EDTA、1mM二丁胺、1mM硫酸辛酯以及5%甲醇的溶液(利用过氯酸调节至pH 3.5)组成。

[3602] K.生物学数据

[3603] 表1.

[3604] 下表显示针对化合物的人SKNSH细胞系和人血浆中的DβH抑制:

实施例	SKNSH (1 μM)	SKNSH (0.1 μM)	血浆(1 μM)	血浆(0.1 μM)	血浆(0.01 μM)
1	37.9				
2	49.3				
3	35.8				
4	20.3				
5	19.9				
6	3.7	36.9			
7	3.6	45.6			
8	15.3				
9	54.9				
10	2.1	46.4			
11	28.5				
12			3.3	30.8	
13			13.9	68.0	
14			45.6	92.8	
15			11.4	66.0	
16			12.7	72.9	
17			32.2	79.0	
18			19.8	81.0	
19	16.4				
20			2.6	31.0	
21			16.7	69.2	
22			4.4	45.1	
23			8.8	56.6	

[3605]

[3606]

24			45.6	100.2	
25			17.6	71.3	
26			18.2	64.0	
27			7.6	51.6	
28				33.8	78.1
29				29.1	72.5
30				73.2	92.0
31			16.7	67.7	
32			9.7	46.2	
33	33.4				
34			0	10.4	
35	45.9				
36	50.1				
37	15.7				
38	20.9				
39	29.8				
40	29.3				
41	60.7				
42	8.0	51.5			
43	45.6				
44	45.9				
45	46.8				
46	4.3	41.5			
47	62.9				
48	48.4				
49	33.7				
50	1.8	57.5			
51	0	0.4	0	5.7	
52	0.2	9.2	1.6	10.3	
53	0	13.4	2.7	26.2	
54	4.2	33.8	3.4	32.2	
55	3.9	48.9	11.1	62.1	
56	5.2	45.6	5.5	38.5	
57	0.2	11.6	0.1	18.1	
58	9.3	56.8	14.0	59.2	
59			4.1	20.8	
60			14.0	68.9	
61			47.9	99.1	
62			10.9	66.4	
63			11.9	58.3	
64			47.2	88.4	
65			12.6	64.5	
66			6.4	52.3	
67			13.2	76.1	

[3607]

68			13.5	55.6	
69			24.1	82.1	
70			2.9	36.6	
71			11.9	57.0	
72			28.9	90.8	
73			19.1	75.9	
74			8.1	70.3	
75			56.3	91.0	
76			13.1	65.8	
77			38.9	87.2	
78			24.4	77.3	
79			10.3	54.3	
80			9.8	60.7	
81			15.9	63.1	
82			16.6	69.2	
83			15.9	78.8	
84			1.0	24.5	
85			12.2	59.1	
86			14.7	70.9	
87			13.8	62.8	
88			6.1	44.1	
89			0	4.3	
90			0.4	9.9	
91			0	19.0	
92			0.1	37.5	
93			1.0	32.1	
94			0.8	47.5	
95			0	24.0	
96			0.8	22.4	
97			0.5	22.7	
98			11.7	53.1	
99			10.3	55.7	
100			2.1	26.2	
101			3.3	37.2	
102			1.7	20.3	
103			1.8	21.6	
104			19.5	67.9	
105			22.0	74.9	
106			4.1	33.9	
107			6.3	40.1	
108			5.3	46.9	
109			1.5	5.4	
110			9.7	52.4	
111				36.7	89.6

[3608]

112				0	9.9
113				25.6	85.1
114				7.5	58.4
115				0	48.0
116				68.8	93.8
117				43.0	74.5
118				49.0	89.2
119				87.7	118.2
120				86.2	132.5
121				62.6	79.3
122				13.0	70.8
123				6.3	51.9
124				3.3	42.8
125				43.7	106.5
126				40.2	100.2
127				83.8	81.3
128				29.7	98.1
129				10.3	50.1
130				8.4	55.7
131				50.5	89.8
132				62.3	91.9
133				82.4	95.9
134				3.2	24.9
135				58.1	88.3
136				6.8	44.3
137				21.5	72.9
138				5.0	46.6
139				20.8	77.8
140				26.8	73.1
141				76.1	93.2
142				16.2	60.0
143			0.2	20.1	
144			0.1	14.7	
145			2.0	18.2	
146			0.9	13.8	
147			2.4	29.0	
148			0.9	17.1	
149				3.0	52.5
150				17.1	64.8
151				20.2	73.7
152				17.8	72.1
153				28.4	85.5
154				38.6	89.5
155				19.7	91.5

[3609]

156				40.3		88.6	
157				24.2		84.2	
158				52.1		90.9	
159				50.9		84.3	
160				50.8		84.7	
161				46.0		85.0	
162				31.3		87.2	
163				2.4		14.8	
164				17.1		65.8	
165				14.8		74.3	
166				14.1		66.9	
167				3.2	28.0*	50.8	78.0 *
168				10.5		51.9	
169				17.1		59.3	
170				2.0		64.9	
171				3.7		40.4	
172			8.1	46.3			
173				33.1		94.2	
174			8.5	52.7			
175			13.8	61.7			
176				74.9		95.3	
177				77.1		99.9	
178				29.5		88.2	
179				48.8		93.5	
180				22.3		99.2	
181				18.3		68.9	
182				71.0		94.6	
183				79.8		92.2	
184				43.7		89.2	
185				30.9		72.9	
186				18.0		62.7	
187				21.6		72.6	
188				15.4		60.9	
189				23.2		87.4	
190				19.9		68.6	
191				26.0		82.3	
192				12.1		73.4	
193				46.3		86.0	
194				62.4		82.9	
195				41.7		77.3	
196				68.6		102.2	
197				29.4		75.9	
198				11.1	99.1*	52.2	84.5 *

[3610]

199				0.6	84.9*	27.4	119.3*
200				66.4		85.2	
201				13.3		62.4	
202				22.7		67.7	
203				75.8		95.8	
204				1.1		26.5	
205				18.2		76.9	
206				8.7		22.4	
207				30.2		76.6	
208				13.3		62.0	
209				60.3		87.6	
210				73.5		94.6	
211				94.8		104.9	
212				46		86.5	
213				66.6		105.9	
214				72.1		109.1	
215				34.2		74.3	
216				47.1		84.5	
217				92.3		99.8	
218				69.1		89.2	
219				19.7		69.9	
220				17.7		76.5	
221				30.0		79.3	
222				12.9		73.6	
223				7.2		42.7	
224				0.6		22.6	
225				12.5		65.3	
226				47.4		100.8	
227				54.9		86.8	
228				56.0		90.2	
229				38.3		84.3	
230				41.6		82.0	
231				5.6		35.9	
232				6.4		48.8	
233				66.8	9.7*	83.8	59.3*
234				12.2		43.4	
235				1.2		11.4	
236				51.0		104.2	
237				61.6		92.9	
238				88.5		93.4	
239				3.9		60.1	
240				39.2		76.1	
241				8.9		51.7	

[3611]

242				53.6		91.5	
243				4.4	37.6*	38.0	87.3*
244				32.9		83.6	
245				93		107.8	
246				80.3		115.2	
247				35.9		81.7	
248				51.8		98.2	
249				40.9		96.0	
250				7.3		46.1	
251				36.0		80.0	
252				54.8	6.7*	82.2	46.0*
253				24.5		63.4	
254				62.2		81.4	
255				24.6		71.8	
256				29.2		61.7	
257				92.4		105.9	
258				21.3		84.2	
259				76.1		90.8	
260				26.5		84.1	
261				31.8		86.2	
262				70.1		82.6	
263				87.1		103.3	
264				54.2		98.4	
265				70.6		94.9	
266				56.0		85.3	
267				55.8		90.8	
268				57.7		99.8	
269				83.7		105.6	
270				53.8		88.1	
271				13.2		62.1	
272				22.7		73.5	
273				28.9		86.6	
274				11.2		55.9	
275				24.4		79.0	
276				33.3		83.3	
277				3.4		35.4	
278				62.0		84.2	
279				15.7		61.7	
280				51.4		92.8	
281				29.8		107.9	
282				75.4		99.6	
283				72.9		96.0	
284				41.9		84.8	

[3612]

285				22.2		55.8	
286				3.4		73.8	
287				15.5		66.8	
288				81.1		82.0	
289				58.3		87.1	
290				3.8		37.6	
291				1.7		30.2	
292				68.3		101.9	
293				86.0		104.8	
294				1.7		39.7	
295				71.5		95.6	
296				74.5		89.2	
297				35.4		78.7	
298				28.2		83.5	
299				48.4		84.3	
300				10.9		57.0	
301				6.4		49.1	
302				7.7		62.7	
303				34.7		79.3	
304				21.1		51.9	
305				12.2		61.2	
306				18.0		70.6	
307				33.0		73.9	
308				12.8		64.2	
309				38.8		86.2	
310				22.3		65.9	
311				21.6		87.2	
312				51.7	15.0*	84.8	67.6*
313				9.6		37.6	
314				34.8	1.4*	80.2	41.9*
315				17.0	53.3*	67.0	94.0*
316				4.5	16.6*	43.4	73.1*
317				5.3		45.6	
318				61.4		88.4	
319				16.5		67.9	
320				31.1		90.3	
321				13.3		89.7	
322				43.4		62.3	
323				43.3		86.3	
324				53.1		88.6	
325				3.8		34.2	

[3613]

326				59.5	96.6		
327				7.0	49.9		
328				9.4	63.1		
329				16.1	41.7		
330				32.5	71.7		
331				50.2	77.4		
332				2.7	32.8		
333				11.7	47.5		
334				41.9	80.3		
335				8.7	44.9		
336				9.4	50.0		
337				9.4	48.2		
338				6.2	36.4		
339				4.3	42.3		
340				27.0	87.6		
341				33.6	91.1		
342				16.5	66.6		
343				59.5	94.9		
344				73.7	88.2		
345				40.3	77.2		
346				74.9	109.6		
347				17.7	79.0		
348				44.8	92.4		
349				12.5	72.3		
350				28.2	85.7		
351				16.5	46.2		
352				10.9	40.8		
353				38.4	90.6		
354				53.4	106.2		
355				14.0	56.4		
356				6.6	35.4		
357				15.1	62.1		
358				24.9	90.1		
359				53.3	101.2		
360				1.4	22.5*	31.8	90.1*
361				10.4		60.0	
362				11.8		43.2	
363				20.8		89.5	
364				54.7		97.0	
365				56.9		101.3	
366				81.4		124.8	
367				4.3		45.4	
368				63.1		104.4	
369				60.1		86.0	

[3614]

370				64.7	88.5
371				17.7	79.0
372				32.0	93.4
373				12.8	66.1
374				50.0	97.4
375				40.7	90.0
376				59.3	116.3
377				56.8	102.0
378				52.6	110.2
379				50.1	108.7
380				27.4	74.9
381				3.2	30.0
382				6.0	37.6
383				14.8	65.6
384				43.4	104.5
385				19.3	68.1
386				79.4	101.8
387				43.7	92.9
388				71.1	80.8
389				33.1	75.2
390				52.0	75.0
391				40.7	83.8
392				13.2	62.3
393				65.7	90.6
394				47.6	92.1
395				47.8	96.9
396				10.8	66.9
397				24.1	79.9
398				23.0	94.3
399				4.0	40.6
400				7.3	31.9
401				35.2	66.5
402				20.9	59.6
403				4.8	29.9
404				26.2	78.7
405				4.5	50.7
406				2.8	28.9
407				42.3	102.6
408				14.7	77.0
409				64.4	112.6
410				11.1	62.3
411				78.6	104.2
412				63.2	106.2
413				3.1	42.4

[3615]

414				49.0	95.4
415				2.1	14.9
416				25.4	75.3
417				60.5	87.7
418				3.0	27.7
419				61.0	92.5
420				48.5	87.8
421				5.8	26.1
422				23.2	68.1
423				1.7	18.5
424				20.6	59.5
425				52.0	78.6
426				66.3	83.5
427				34.2	78.1
428				32.3	68.2
429				5.8	37.8
430				2.2	25.3
431				10.1	54.3
432				43.7	79.7
433				9.2	56.9
434				8.5	52.5
435				36.6	66.5
436				23.9	73.6
437				6.1	62.7
438				7.5	64.0
439				11.8	67.2
440				8.4	57.2
441				37.4	72.8
442				10.0	43.6
443				11.5	59.2
444				57.7	73.5
445				73.7	95.1
446				62.9	83.0
447				33.2	94.4
448				65.3	93.3
449				2.3	27.8
450				2.3	32.6
451				5.5	39.8
452				12.8	49.6
453				10.4	56.6
454				8.1	56.8
455				50.2	131.0
456				20.2	86.8
457				7.3	42.1

[3616]

458				12.2	58.5
459				13.5	65.6
460				18.2	43.9
461				6.9	45.6
462				10.3	50.2
463				3.7	29.1
464				4.5	33.4
465				9.0	62.3
466				6.5	49.6
467				4.0	27.9
468				13.1	65.8
469				1.5	33.7
470				79.4	112.0
472				14.2	63.3
473				46.2	98.9
474				79.3	92.5
475				67.0	85.0
476				64.8	94.3
477				59.4	84.6
478				5.1	46.7

[3617] *在相同实验条件下重新测试化合物。据信先前生成的数据与重新测试数据之间的差异是由于人为误差。据信加星号的数据为正确的。

[3618] 表2.

[3619] 下表显示实施例56、66、199以及232的血浆 (C_{pl}) 和脑 (C_{br}) 浓度 (10mg/kg, 大鼠, po) :

[3620]

实施例	1 小时时的 C_{pl} (ng/mL)	2 小时时的 C_{pl} (ng/mL)	1 小时时的 C_{br} (ng/g)	2 小时时的 C_{br} (ng/g)
56	1498	1128	20	21
66	779	429	0	0
199	1642	777	45	0
232	1712	1311	24	46

[3621] 如从上表可见,实施例56、66、199以及232为外周选择性的,即,与脑相比,它们在血浆中展现显著更大的暴露。

[3622] 表3.

[3623] 下表显示在经口施用10mg/kg的实施例174、191、195、219、231、256以及403的化合物后,大鼠肾上腺匀浆 (ADR) 中的最大DBH活性(在给药后6小时的时间段内) 和脑干 (Br.s) 中去甲肾上腺素 (NA) 的水平(给药后15小时)。每个实验代表4只大鼠的平均值 $\pm$ SD。

[3624]

实施例	ADR 中的 DBH 活性(对照%)	Br.s 中的 NA (对照%)
174	39±18	84±8
191	45±8	83±10
195	21±9	123±55
219	43±16	92±23
231	43±9	99±14
256	44±22	128±64
403	0±0	87±16

[3625] 上表显示实施例174、191、195、219、231、256以及403在外周组织 (例如ADR) 中以10mg/kg的剂量抑制DBH。此外,它们不能降低CNS组织中 (例如脑干中) 的NA水平,从而表明所述化合物为外周选择性的。