



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109715617 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

(21) 申请号 201780058063.4

(22) 申请日 2017.07.27

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109715617 A

(43) 申请公布日 2019.05.03

(30) 优先权数据  
11026137 2016.07.30 IN(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.03.20(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2017/044091 2017.07.27(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/026620 EN 2018.02.08(73) 专利权人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州(72) 发明人 A·J·迪克曼 D·S·多德  
C·P·穆萨里 T·S·哈克  
M·A·波斯 L·J·隆巴尔多  
J·E·马科尔 L·帕索诺里  
S·R·库马尔(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 封新琴(51) Int.Cl.  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/454 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)(56) 对比文件  
WO 2006113458 A1, 2006.10.26  
US 2016158214 A1, 2016.06.09  
Renato Ferreira de Freitas等.

《Discovery of a Potent Class I Protein Arginine Methyltransferase》,《Journal of Medicinal Chemistry》,2016,第59卷(第3期), 1176-1183.

审查员 卢梦霞

权利要求书9页 说明书180页

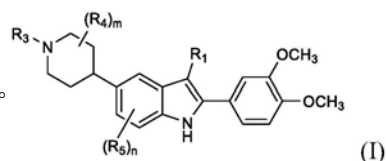
## (54) 发明名称

作为TLR7、TLR8或TLR9抑制剂的二甲氧基苯基取代的吡啶化合物

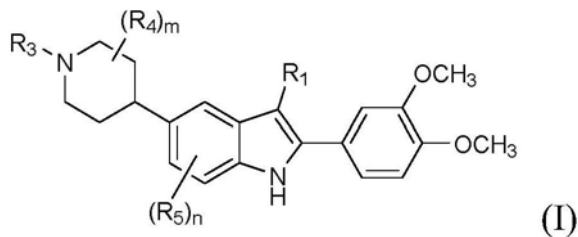
## (57) 摘要

公开了式(I)的化合物或其盐,其中R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、和n是本文所定义的。还公开了使用此类化合物作为通过Toll样受体7或8或9的信号传导的抑制剂的方法,以及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗炎症性和自身免

疫性疾病。



## 1. 一种式 (I) 的化合物



或其盐, 其中:

$R_1$  是  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$  (环丙基) 或四氢吡喃基;

$R_3$  是:

(a)  $-\text{L}_1-\text{A}$ ; 或者

(b)  $\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ;  $\text{L}_1$  是键、 $-\text{CHR}_x-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、或  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-$ ;  $\text{A}$  是选自以下各项的环: 金刚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、环己基、环戊基、环丙基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基, 每个被  $-\text{L}_2-\text{R}_a$  和 0 至 4 个  $\text{R}_b$  取代;  $\text{L}_2$  是键或  $-\text{CHR}_x-$ ;

$\text{R}_a$  是:

(a) H、-CN、-OH、 $C_{1-6}$ 烷基、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OH、-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-NH(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OH、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CN、-C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)N(C<sub>1-2</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、或-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>;

(b)  $C_{3-6}$ 环烷基或-C(O)NH(C<sub>3-6</sub>环烷基), 其中每个环烷基被0至1个选自-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CF<sub>3</sub>、和-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的取代基取代; 或者

(c) A<sub>1</sub>、-CH<sub>2</sub>A<sub>1</sub>、-C(O)A<sub>1</sub>、或-C(O)NHA<sub>1</sub>, 其中A<sub>1</sub>是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基, 每个被0至3个独立地选自-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基、三氟甲基-苯基、-CH<sub>2</sub>(溴苯基)、和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡咯烷基)的取代基取代; 并且

每个R<sub>4</sub>独立地是F或-OH; 或与相同碳原子连接的2个R<sub>4</sub>形成=O;

每个R<sub>b</sub>独立地是F、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、或-OCH<sub>3</sub>;

每个R<sub>x</sub>独立地是H或-CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub>是F、Cl、-CN、 $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、或-OCH<sub>3</sub>;

m是0、1、2、3、或4; 并且

n是0、1、或2;

条件是当R<sub>1</sub>是-CH<sub>3</sub>时, 则R<sub>3</sub>不是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)。

2. 根据权利要求1的化合物或其盐, 其中:

R<sub>3</sub>是-L<sub>1</sub>-A。

3. 根据权利要求1的化合物或其盐, 其中:

R<sub>3</sub>是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>Cl、-C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>OH)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N

(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、或-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>。

4. 一种化合物或其盐,其中,所述化合物选自2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-丙基-1H-吡啶-2-三氟乙酸(121);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(194);5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶二盐酸盐(197);5-(1'-(环丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶二三氟乙酸(198);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶(199);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(200);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(201);5-(1'-环戊基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(202);2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-N,N-二乙基乙酰胺,TFA(203);3-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-N,N-二乙基丙酰胺(204);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(205);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲基-1H-吡啶二三氟乙酸(206);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲基-1H-吡啶-二三氟乙酸(207);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(208);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(209);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基丙基)氨基)乙-1-酮(210);2-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(211);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)氨基)乙-1-酮(212);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-(羟基甲基)环戊基)氨基)乙-1-酮(213);2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙腈(214);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-(二甲基氨基)环己基)氨基)乙-1-酮(215);2-((3-(叔丁基)-1H-吡啶-5-基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(216);2-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(217);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)乙-1-酮(218);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)乙-1-酮(219);2-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(220);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙-1-酮(221);2-(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(222);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(223);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙



基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(224);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(2-(((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(225);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(226);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丙基(甲基)氨基)乙-1-酮(227);2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙酰胺(228);2-(4-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-基)-N-异丙基乙酰胺(229);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)乙-1-酮(230);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基)乙-1-酮(231);2-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(232);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-羟基丁-2-基)氨基)乙-1-酮(233);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基)乙-1-酮(234);(S)-2-((2,3-二羟基丙基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(235);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基环戊基)氨基)乙-1-酮(236);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-羟基丁基)氨基)乙-1-酮(237);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙-1-酮(238);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙-1-酮(239);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-异丙基哌啶-1-基)乙-1-酮(240);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(241);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)乙-1-酮(242);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(243);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(244);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)乙-1-酮(245);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-羟基环己基)氨基)乙-1-酮(246);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(247和248);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(249和250);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)乙-1-酮(251);(S)-3-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(253);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(254和255);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(256);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(258);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-

(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑(259); N-(3-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲烷磺酰胺(260); 2-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(261); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑(262); 5-(1-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡唑(263); 3-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈(264); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡唑(265); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑(266); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑(267); 5-(1-((1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡唑(268); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡唑(269); 4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯胺(270); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡唑(271); 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(272); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)乙酰胺(273); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮(274); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(275); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺(276); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-羟基丙基)乙酰胺(277); (S)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙-1-酮(278); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N-((1r,4r)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)乙酰胺(279); 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺(280和281); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(282和283); (S)-2-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(284); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-异丙基哌啶-3-甲酰胺(285); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(286); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(287); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-异丙基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺(288); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(289); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(290); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(291); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基))-3-异丙基-1H-

吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3S)-3-(3-羟基哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(292);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(293);(S)-2-(3-(4-(4-溴苄基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(294);(S)-N-(2-乙酰胺基乙基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(295);(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-(1-(羟基甲基)环戊基)哌啶-3-甲酰胺(296);(S)-N-(氰基甲基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(297);(S)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(298);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3S)-3-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(299);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3S)-3-(2,5-二甲基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(300);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((S)-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(301);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-异丙基哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(302);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(303);(R)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-异丙基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺(304);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(305);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(306);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(307);(R)-N-(氰基甲基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(308);(R)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(309);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3R)-3-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(310);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3R)-3-(2,5-二甲基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(311);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(312);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙酮(313);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮(314);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)乙-1-酮(315);2,2,2-三氟乙酸4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-3-醇酯(317和318);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶(319和320);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶(321、322、323、和324);5-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(325);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-

1H-吡啶-5-基)哌啶-2-酮(326);3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(328);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(329);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮(330);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-(1H-咪唑-1-基)丁-1-酮(331);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙-1-酮(332);4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁酰胺(333);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(1H-咪唑-4-基)乙-1-酮(334);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)乙-1-酮(335);(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(336);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙-1-酮(337);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙-1-酮(338);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(339);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(二甲基氨基)丙-1-酮(340);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(1H-四唑-5-基)乙-1-酮(341);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-2-基)乙-1-酮(342);N-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁基)乙酰胺(343);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙-1-酮(344);1-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(345);4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基-4-氧代丁酰胺(346);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙-1-酮(347);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(吡啶-3-基)丙-1-酮(348);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基氧基)乙-1-酮(349);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4,4,4-三氟丁-1-酮(350);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-1-酮(351);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(352);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(353);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(354);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(355);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)-N-乙基哌啶-1-甲酰胺(356);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)-N-苄基哌啶-1-甲酰胺(357);1-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(359);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-

(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)乙酰胺(360);1-(4-乙酰基哌啶-1-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(361);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-异丙基哌啶-1-基)乙-1-酮(362);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(363);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(364);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N-甲基乙酰胺(365);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(吡啶-4-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(366);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基乙酰胺(367);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(咪啶-2-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(368);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺(369);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙酰胺(370);(R)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(371);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-乙基乙酰胺(372);(R)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(373);(S)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(374);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)乙酰胺(375);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺(376);N-(仲丁基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(377);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(戊-3-基)乙酰胺(378);N-(2-乙酰基乙基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(379);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺(380);N-(氰基甲基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(381);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)乙酰胺(382);N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(383);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(4-胺磺酰基苯乙基)乙酰胺(384);N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(385);2-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙烷-1-磺酸(386);N-(5-(叔丁基)-1H-吡啶-3-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(387);2-

(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)乙酰胺(388); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶(389); 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(391和392); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(393); (R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-甲基丁-2-基)氨基)乙-1-酮(394); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(395); 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(399); 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(400); 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(401); N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)庚-6-炔基酰胺(411); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(412); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(413); (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(414);

1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(418,420-421); 以及1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺(419)。

5. 一种药物组合物, 该药物组合物包含根据权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐; 以及药学上可接受的载体。

6. 根据权利要求1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与To11样受体7、8或9相关的炎症性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

7. 根据权利要求6的用途, 其中, 所述炎症性疾病或自身免疫性疾病选自系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、多发性硬化(MS)、和肖格伦综合征。

## 作为TLR7、TLR8或TLR9抑制剂的二甲氧基苯基取代的吡啶化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年7月30日提交的印度临时申请序列号201611026137的权益，将该临时申请以其全文并入本申请。

[0003] 说明书

[0004] 本发明总体上涉及二甲氧基苯基取代的吡啶化合物，其可用作通过Toll样受体7、8或9 (TLR7、TLR8、TLR9) 或其组合的信号传导的抑制剂。本文提供了二甲氧基苯基取代的吡啶化合物、包含此类化合物的组合物、及其使用方法。本发明还涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物，其可用于治疗与TLR调节有关的病症，诸如炎症和自身免疫性疾病，以及抑制哺乳动物中TLR活性的方法。

[0005] Toll/IL-1受体家族成员是炎症和宿主抗性的重要调节剂。Toll样受体家族识别衍生自传染性生物体 (包括细菌、真菌、寄生虫和病毒) 的分子模式 (综述于Kawai, T. et al., Nature Immunol., 11:373-384 (2010))。与受体结合的配体诱导衔接子分子的二聚化和募集到被称为Toll/IL-1受体 (TIR) 的受体的结构域中的保守细胞质基序。除TLR3外，所有TLR都募集衔接子分子MyD88。IL-1受体家族还含有细胞质TIR基序并且在配体结合时募集MyD88 (综述于Sims, J.E. et al., Nature Rev. Immunol., 10:89-102 (2010))。

[0006] Toll样受体 (TLR) 是一族参与一线防御的进化上保守的跨膜天然免疫受体。作为模式识别受体，TLR保护抵抗外来分子，由病原体相关分子模式 (PAMP) 激活，或保护免遭受损组织，由危险相关分子模式 (DAMP) 激活。已经鉴定了总共13个TLR家族成员，其中10个在人类中，这些家族成员跨越细胞表面或内体区室。TLR7-9属于内体定位的并且响应单链RNA (TLR7和TLR8) 或含有胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG) 基序的未甲基化单链DNA (TLR9) 的集合。

[0007] TLR7/8/9的激活可以引发多种炎症反应 (细胞因子产生，B细胞激活和IgG产生，I型干扰素应答)。在自身免疫性障碍的情况下，TLR7/8/9的异常持续激活导致疾病状态的恶化。虽然已显示小鼠中TLR7的过度表达加剧了自身免疫性疾病，但发现小鼠中TLR7的敲除能够在易患狼疮的MRL/lpr小鼠中保护抵抗疾病。TLR7和9的双重敲除显示出进一步增强的保护。

[0008] 由于许多病症可以通过涉及调节细胞因子、IFN产生和B细胞活性的治疗而受益，因此立即显而易见的是，能够调节TLR7和/或TLR8和/或TLR9的新化合物以及使用这些化合物的方法可以为多种多样的病人提供实质性的治疗益处。

[0009] 本发明涉及一类新的二甲氧基苯基取代的吡啶化合物，发现这些化合物是通过TLR7/8/9的信号传导的有效抑制剂。提供的这些化合物可用作具有希望的稳定性、生物利用度、治疗指数和对其可药用性重要的毒性值的药物。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了可用作通过Toll样受体7、8或9的信号传导的抑制剂并且可用于治疗增殖性疾病、过敏性疾病、自身免疫性疾病和炎症性疾病的式 (I) 的化合物，或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0012] 本发明还提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体,以及本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0013] 本发明还提供了一种用于抑制To11样受体7、8或9的方法,包括向需要此类治疗的宿主给予治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0014] 本发明还提供了一种用于治疗增殖性、代谢性、过敏性、自身免疫性和炎症性疾病的方法,包括向需要此类治疗的宿主给予治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0015] 本发明还提供了一种用于治疗与To11样受体7、8或9活性相关的疾病或障碍的方法,该方法包括向对其有需要的哺乳动物给予式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药中的至少一种。

[0016] 本发明还提供了用于制造式(I)的化合物,包括其盐、溶剂化物和前药,的工艺和中间体。

[0017] 本发明还提供了式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药中的至少一种,用于疗法。

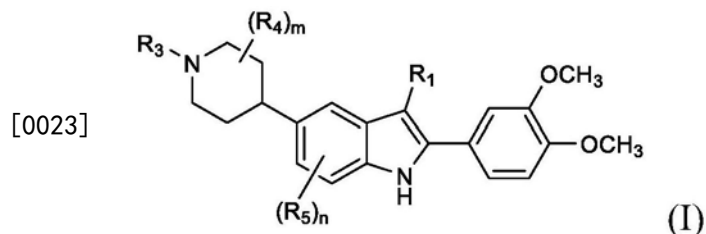
[0018] 本发明还提供式(I)的化合物或其盐、溶剂化物和前药中的至少一种用于制造用于治疗或预防To11样受体7、8或9有关的病症(诸如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎症性疾病和增殖性疾病)的药剂中的用途。

[0019] 式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的组合物可用于治疗、预防或治愈各种To11样受体7、8或9有关的病症。包含这些化合物的药物组合物可用于治疗、预防或减缓多种治疗领域中的疾病或病症(诸如过敏性疾病、自身免疫性疾病、炎症性疾病和增殖性疾病)的进展。

[0020] 随着本公开文本的继续,本发明的这些和其他特征将以扩展的形式阐述。

[0021] 发明详述

[0022] 本发明的第一方面提供了至少一种式(I)的化合物:



[0024] 或其盐,其中:

[0025]  $R_1$ 是H、Cl、-CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-3}$ 羟基-氟烷基、 $-CR_z=CH_2$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2$ ( $C_{3-6}$ 环烷基)、 $-C(O)O$ ( $C_{1-3}$ 烷基)、或四氢吡喃基;

[0026]  $R_3$ 是:

[0027] (a)  $-L_1-A$ ;或者

[0028] (b) H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-3}$ 氰基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基-氟烷基、 $-CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O$ ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(CR_xR_x)_{1-3}O$ ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O$ ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}S$ ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_xR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-CH_2CH(OH)CH_2NR_xR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-2}NHC(O)(CR_xR_x)_{1-4}C\equiv CH$ 、 $-C(O)$



H、-C(O) (C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>氯烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OH、-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>O (C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>O (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>O (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>S(O)<sub>2</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>S(O)<sub>2</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>OC(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sub>y</sub> (C<sub>1-6</sub>羟基烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-5</sub>羟基-氟烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub> ((CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>O (C<sub>1-2</sub>烷基))、-C(O) CR<sub>x</sub>(NH<sub>2</sub>) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-4</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O) CR<sub>x</sub>(NH<sub>2</sub>) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-4</sub>NR<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O) (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>NR<sub>x</sub>(CHR<sub>y</sub>(CH<sub>2</sub>OH))、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>y</sub> (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>y</sub> (C<sub>1-4</sub>羟基烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>y</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O (C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH (C<sub>1-4</sub>烷基) (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>2</sub> (C<sub>1-4</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>2</sub> (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)C(O)OH、-C(O)C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、或-C(O)C(O)NR<sub>y</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>;

[0029] L<sub>1</sub>是键、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>(OH)-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>O-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-4</sub>-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>N(C<sub>1-2</sub>羟基烷基)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>(OH)-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>CR<sub>x</sub>(OH)-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)N(C<sub>1-2</sub>羟基烷基)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>O-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>NHS(O)<sub>2</sub>-、-C(O)CR<sub>x</sub>(NH<sub>2</sub>)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>-、-C(O)C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-2</sub>-、-C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-、或-S(O)<sub>2</sub>-;

[0030] A是2-氧杂-6-氮杂螺[3,3]庚基、4-氧杂螺[2.5]辛基、7-氮杂螺[3.5]壬基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、金刚烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、二氮杂环庚烷基、二氢异壬基(dihydroinonyl)、二氢嘧啶酮基、二氧化异噻唑烷基、二氧化硫杂氮杂环己烷基、二氧代四氢噻吩基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫代吗啉基、呋喃基、咪唑基、咪唑烷酮基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、吗啉基、吗啉酮基、萘基、八氢环戊[b]吡喃基、噻唑烷酮基、噻二唑基、氧杂环丁烷基、噻唑基、苯基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、哌嗪酮基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪酮基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、喹啉酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、或三唑基，每个被-L<sub>2</sub>-R<sub>a</sub>和0至4个R<sub>b</sub>取代；

[0031] L<sub>2</sub>是键或-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>-;

[0032] R<sub>a</sub>是:

[0033] (a) H、F、Cl、-CN、-OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-5</sub>羟基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O (C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>S (C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>NHC(O)O (C<sub>1-4</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-O (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-O (CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-NR<sub>x</sub> (C<sub>1-4</sub>烷基)、-NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-4</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>C(O)OH、-C(O) (C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>N (C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)O (C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)NH (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、或-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)；

[0034] (b)  $C_{3-6}$ 环烷基或 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 环烷基), 其中每个环烷基被0至2个独立地选自 $-OH$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、和 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)的取代基取代;或者

[0035] (c)  $A_1$ 、 $-CH_2A_1$ 、 $-C(O)A_1$ 、 $-NR_xA_1$ 、或 $-C(O)NR_xA_1$ , 其中 $A_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡咯基、异噁唑基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基, 每个被0至3个独立地选自 $-OH$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-CH_2$ (溴苯基)、和 $-CH_2CH_2$ (吡咯烷基)的取代基取代;

[0036] 每个 $R_b$ 独立地是F、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、或 $-OCH_3$ ;

[0037] 每个 $R_x$ 独立地是H或 $-CH_3$ ;

[0038] 每个 $R_y$ 独立地是H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0039]  $R_z$ 是H、 $C_{1-2}$ 烷基、或 $C_{1-2}$ 氟烷基;

[0040] 每个 $R_4$ 独立地是F或 $-OH$ ;或与相同碳原子附接的2个 $R_4$ 形成 $=O$ ;

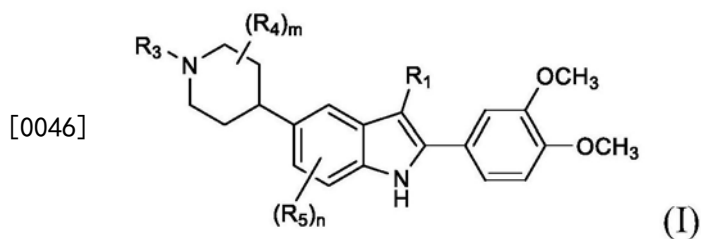
[0041]  $R_5$ 是F、Cl、 $-CN$ 、 $C_{1-2}$ 烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、或 $-OCH_3$ ;

[0042] m是0、1、2、3、或4;并且

[0043] n是0、1、或2;

[0044] 条件是当 $R_1$ 是 $-CH_3$ 时, 则 $R_3$ 不是 $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ 。

[0045] 本发明的第二方面提供了至少一种式(I)的化合物:



[0047] 或其盐, 其中:

[0048]  $R_1$ 是H、Cl、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-3}$ 羟基-氟烷基、 $-CR_z=CH_2$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2$ ( $C_{3-6}$ 环烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、或四氢吡喃基;

[0049]  $R_3$ 是:

[0050] (a)  $-L_1-A$ ;或者

[0051] (b) H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-3}$ 氰基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基-氟烷基、 $-CR_xR_xCR_x(OH)CR_x=CR_xR_x$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(CR_xR_x)_{1-3}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_xR_y$ 、 $-(CR_xR_x)_{0-3}NR_x(C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-CH_2CH(OH)CH_2NR_xR_y$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氯烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-(CR_xR_x)_{0-3}C(O)OH$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-2}O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}O(CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CR_xR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CR_xR_xNR_xS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-3}NR_xR_y$ 、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-2}NR_y(C_{1-6}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(C_{1-5}$ 羟基-氟烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x(CH_2)_{1-2}NR_xC(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)(CR_xR_x)_{0-1}NR_x((CR_xR_x)_{1-2}O(C_{1-2}$ 烷基))、 $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xR_x$ 、 $-C(O)CR_x(NH_2)(CR_xR_x)_{1-4}NR_xC(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)$

$(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{NR}_x(\text{CHR}_y(\text{CH}_2\text{OH}))$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}\text{羟基烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}_y(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_y\text{R}_y$ ;

[0052]  $\text{L}_1$ 是键、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{羟基烷基})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{羟基烷基})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x(\text{NH}_2)\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ 、或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ;

[0053] A是2-氧杂-6-氮杂螺[3,3]庚基、4-氧杂螺[2.5]辛基、7-氮杂螺[3.5]壬基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基、9-氮杂双环[3.3.1]壬基、金刚烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、二氮杂环庚烷基、二氢异壬基、二氢嘧啶酮基、二氧化异噻唑烷基、二氧化硫杂氮杂环己烷基、二氧代四氢噻吩基、二氧代四氢噻喃基、二氧代硫代吗啉基、呋喃基、咪唑基、咪唑烷酮基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、吗啉基、吗啉酮基、萘基、八氢环戊[b]吡喃基、噁唑烷酮基、噁二唑基、氧杂环丁烷基、噁唑基、苯基、哌啶基、哌啶酮基、哌嗪基、哌嗪酮基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪酮基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、喹啉酮基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、或三唑基，每个被 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 和0至4个 $\text{R}_b$ 取代；

[0054]  $\text{L}_2$ 是键或 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ ；

[0055]  $\text{R}_a$ 是：

[0056] (a)  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{O}(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-5}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ ；

[0057] (b)  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ ，其中每个环烷基被0至2个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 的取代基取代；或者

[0058] (c)  $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、 $-\text{NR}_x\text{A}_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{A}_1$ ，其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、吗啉基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基，每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代

基取代;

[0059] 每个 $R_b$ 独立地是F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、或 $-\text{OCH}_3$ ;

[0060] 每个 $R_x$ 独立地是H或 $-\text{CH}_3$ ;

[0061] 每个 $R_y$ 独立地是H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0062]  $R_z$ 是H、 $\text{C}_{1-2}$ 烷基、或 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基;

[0063] 每个 $R_4$ 独立地是F或 $-\text{OH}$ ;或与相同碳原子附接的2个 $R_4$ 形成 $=\text{O}$ ;

[0064]  $R_5$ 是F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-2}$ 烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基、或 $-\text{OCH}_3$ ;

[0065] m是0、1、2、3、或4;并且

[0066] n是0、1、或2;

[0067] 条件是当 $R_1$ 是 $-\text{CH}_3$ 时,则 $R_3$ 不是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 。

[0068] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中:

[0069]  $R_1$ 是H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基-氟烷基、 $-\text{CR}_z=\text{CH}_2$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{CH}_2$  ( $\text{C}_{3-6}$ 环烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、或四氢吡喃基;

[0070]  $R_3$ 是:

[0071] (a)  $-\text{L}_1-\text{A}$ ;或者

[0072] (b) H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 氟烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 氯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{四氢呋喃基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{四氢吡喃基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{哌啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{乙氧基哌啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 氟烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_{1-4}$ 烷基))、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 羟基-氟烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-6}$ 羟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 氰基烷基)、或 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ 烷基);

[0073]  $\text{L}_1$ 是键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_2\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ ;

[0074] A是选自以下各项的环:金刚烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基,每个被 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 和0至4个 $\text{R}_b$ 取代;

[0075]  $\text{L}_2$ 是键或 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ ;

[0076]  $R_a$  是:

[0077] (a) H、-CN、-OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NHC(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NH_2$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}NR_x(C_{1-4}$ 烷基)、 $-O(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-S(O)_2NR_xR_x$ 、 $-O(CR_xR_x)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、 $-NR_x(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)OH$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)NH(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ 、或 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)(C_{1-3}$ 烷基)；

[0078] (b)  $C_{3-6}$ 环烷基或 $-C(O)NH(C_{3-6}$ 环烷基)，其中每个环烷基被0至2个独立地选自-OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、和 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)的取代基取代；或者

[0079] (c)  $A_1$ 、 $-CH_2A_1$ 、 $-C(O)A_1$ 、或 $-C(O)NHA_1$ ，其中 $A_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基，每个被0至3个独立地选自-OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-CH_2$ (溴苯基)、和 $-CH_2CH_2$ (吡咯烷基)的取代基取代；

[0080] 每个 $R_4$ 独立地是F或-OH；或与相同碳原子附接的2个 $R_4$ 形成 $=O$ ；

[0081]  $R_5$ 是F、 $-CH_3$ 、或 $-OCH_3$ ；

[0082]  $R_b$ 是 $-CH_3$ ；

[0083] 每个 $R_x$ 独立地是H或 $-CH_3$ ；

[0084] m是0、1、或2；并且

[0085] n是0或1；

[0086] 条件是当 $R_1$ 是 $-CH_3$ ，则 $R_3$ 不是 $-CH_2CH_2NH(CH_3)$ 。

[0087] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐，其中：

[0088]  $R_1$ 是H、Cl、-CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-3}$ 羟基-氟烷基、 $-CR_z=CH_2$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ 烷基)、或四氢吡喃基；

[0089]  $R_3$ 是：

[0090] (a)  $-L_1-A$ ；或者

[0091] (b) H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(CR_xR_x)_{1-4}O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CR_xR_x)_{1-3}S(C_{1-3}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-3}C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-CHR_xCH_2NR_x(C_{1-4}$ 烷基)、 $-(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}$ 烷基)、 $-S(O)_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 氯烷基)、 $-C(O)CH_2O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)CR_xR_xOC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)$ (四氢呋喃基)、 $-C(O)$ (四氢吡喃基)、 $-C(O)$ (哌啶基)、 $-C(O)$ (乙氧基哌啶基)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NR_x(R_x)_3$ 、 $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)CH_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2O(C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N(C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)CH_2NR_x(CH(CH_2OH)(C_{1-4}$ 烷基))、 $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-5}$ 羟基-氟烷基)、 $-C(O)CH_2NR_x(C_{1-6}$ 羟基烷基)、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1-3}NR_x(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x(C_{1-3}$ 氰基烷基)、 $-CH_2C(O)NR_xCH_2C$

(O) NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O) NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O) NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O) NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O) N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O) NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O) NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O) NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)；

[0092] L<sub>1</sub>是键、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)-、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-1</sub>-、-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-4</sub>-、-C(O)(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>0-3</sub>-、-C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>NR<sub>x</sub>-、-C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>O-、或-C(O)NR<sub>x</sub>(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-2</sub>-；

[0093] A是选自以下各项的环：金刚烷基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、噻唑基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基，每个被-L<sub>2</sub>-R<sub>a</sub>和0至4个R<sub>b</sub>取代；

[0094] L<sub>2</sub>是键或-CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>-；

[0095] R<sub>a</sub>是：

[0096] (a) H、-CN、-OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-5</sub>羟基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>S(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>NHC(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>NH<sub>2</sub>、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-O(C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-O(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)OH、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)OH、-C(O)(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)NH(C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、或-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)；

[0097] (b) C<sub>3-6</sub>环烷基或-C(O)NH(C<sub>3-6</sub>环烷基)，其中每个环烷基被0至2个独立地选自-OH、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、和-C(O)O(C<sub>1-3</sub>烷基)的取代基取代；或者

[0098] (c) A<sub>1</sub>、-CH<sub>2</sub>A<sub>1</sub>、-C(O)A<sub>1</sub>、或-C(O)NHA<sub>1</sub>，其中A<sub>1</sub>是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基，每个被0至3个独立地选自-OH、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基、-C(O)(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、苯基、三氟甲基-苯基、-CH<sub>2</sub>(溴苯基)、和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡咯烷基)的取代基取代；

[0099] 每个R<sub>4</sub>独立地是F或-OH；或与相同碳原子附接的2个R<sub>4</sub>形成=O；

[0100] R<sub>5</sub>是F、-CH<sub>3</sub>、或-OCH<sub>3</sub>；

[0101] R<sub>b</sub>是-CH<sub>3</sub>；

[0102] 每个R<sub>x</sub>独立地是H或-CH<sub>3</sub>；

[0103] R<sub>z</sub>是H、C<sub>1-2</sub>烷基、或-CF<sub>3</sub>；

[0104] m是0、1、或2；并且

[0105] n是0或1；

[0106] 条件是当R<sub>1</sub>是-CH<sub>3</sub>时，则R<sub>3</sub>不是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)。

[0107] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐，其中：

[0108] R<sub>1</sub>是H、Cl、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>氟烷基、-CH(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、或四氢吡喃基；

[0109] R<sub>3</sub>是：

[0110] (a) -L<sub>1</sub>-A；或者

[0111] (b) H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-5</sub>羟基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OCH<sub>3</sub>、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CHR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-</sub>

$_2\text{NHC(O)}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{氯烷基})$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC(O)}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}(\text{四氢呋喃基})$ 、 $-\text{C(O)}(\text{乙氧基哌啶基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}_x\text{C(R}_x)_3$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C(O)N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_{1-4}\text{烷基}))$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-6}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x(\text{C}_{1-5}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、或 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ ；

[0112]  $\text{L}_1$ 是键、 $-\text{CHR}_x-$ 、 $-\text{CHR}_x\text{C(O)}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{NR}_x-$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{O}-$ 、或 $-\text{C(O)NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}-$ ；

[0113] A是选自以下各项的环：金刚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基，每个被 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 和0至4个 $\text{R}_b$ 取代；

[0114] 并且

[0115]  $\text{R}_a$ 是：

[0116] (a)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)}\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C(O)NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C(O)NHCH}_2\text{C(O)NR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ ；

[0117] (b)  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ ，其中每个环烷基被0至1个选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基、和 $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 的取代基取代；或者

[0118] (c)  $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C(O)A}_1$ 、或 $-\text{C(O)NHA}_1$ ，其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基，每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C(O)}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代；

[0119] 并且 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_x$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。

[0120] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐，其中：

[0121]  $\text{R}_1$ 是 $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、或四氢吡喃基；

[0122]  $R_3$ 是:

[0123] (a)  $-L_1-A$ ;或者

[0124] (b)  $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-4}OCH_3$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}SCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CHR_xCH_2NR_x$  ( $C_{1-4}$ 烷基)、 $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)O$  ( $C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)$  ( $C_{1-2}$ 羟基烷基)、 $-C(O)$  ( $C_{1-2}$ 氯烷基)、 $-C(O)$  ( $C_{1-3}$ 氟烷基)、 $-C(O)CH_2O$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2S(O)_2$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)$  ( $C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-C(O)CR_xR_xOC(O)$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)$  (四氢呋喃基)、 $-C(O)$  (乙氧基哌啶基)、 $-C(O)NR_xCH_2CN$ 、 $-C(O)NH$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NR_xCH_2C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR_xCH_2CH_2NHC(O)$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)N$  ( $C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NR_xC(R_x)_3$ 、 $-C(O)CH_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2CN$ 、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2C(O)N$  ( $C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)CH_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2NR_x$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2NR_x$  ( $C_{1-2}$ 氟烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2CH_2C(O)N$  ( $C_{1-2}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)CH_2NR_x(CH(CH_2OH))$  ( $C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_x$  ( $C_{1-4}$ 羟基烷基)、 $-C(O)CH_2NR_x$  ( $C_{1-5}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xCH_2CHFC(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)CH_2NR_x$  ( $C_{1-6}$ 羟基烷基)、 $-C(O)CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_2NR_x$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2CH(CH_3)NR_xR_x$ 、 $-C(O)CH_2CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_xCH_2CN$ 、 $-CH_2C(O)NR_xCH_2C(O)NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x$  ( $C_{1-3}$ 羟基烷基)、 $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2S(O)_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2NR_xC(O)$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-CH_2C(O)N(CH_2CH_3)CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-CH_2C(O)NR_xCH_2CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-CH_2C(O)NR_x$  ( $C_{1-5}$ 烷基)、 $-C(O)CH_2NR_xC(O)CH_2CH_2CH_2CN$ 、或 $-C(O)CH_2CH_2CH_2NR_xC(O)$  ( $C_{1-2}$ 烷基);

[0125]  $L_1$ 是键、 $-CHR_x-$ 、 $-CHR_xC(O)-$ 、 $-(CH_2)_2NR_x$  ( $CH_2$ ) $_{0-1}-$ 、 $-CH_2C(O)NR_x$  ( $CH_2$ ) $_{0-4}-$ 、 $-C(O)(CH_2)_{0-3}-$ 、 $-C(O)CH_2NR_x-$ 、 $-C(O)CH_2O-$ 、或 $-C(O)NR_x(CH_2)_{1-2}-$ ;

[0126]  $A$ 是选自以下各项的环:金刚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基,每个被 $-L_2-R_a$ 和0至4个 $R_b$ 取代;

[0127]  $L_2$ 是键或 $-CR_xR_x-$ ;

[0128]  $R_a$ 是:

[0129] (a)  $H$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 氟烷基、 $C_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(CH_2)_{1-4}OCH_3$ 、 $-(CR_xR_x)_{1-3}SCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CHR_xCH_2NR_x$  ( $C_{1-4}$ 烷基)、 $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_3)$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_2NR_xR_x$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2NR_xR_x$ 、 $-NHS(O)_2$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-NR_xR_x$ 、 $-NR_x$  ( $C_{1-4}$ 烷基)、 $-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)NH$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)O$  ( $C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NHCH_2CN$ 、 $-C(O)NR_x$  ( $C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(O)N$  ( $C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-C(O)NHCH_2C(O)NR_xR_x$ 、或 $-C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)$  ( $C_{1-3}$ 烷基);

[0130] (b)  $C_{3-6}$ 环烷基或 $-C(O)NH$  ( $C_{3-6}$ 环烷基),其中每个环烷基被0至1个选自 $-OH$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-2}$ 氟烷基、和 $-C(O)O$  ( $C_{1-3}$ 烷基)的取代基取代;或者

[0131] (c)  $A_1$ 、 $-CH_2A_1$ 、 $-C(O)A_1$ 、或 $-C(O)NHA_1$ ,其中 $A_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自 $-OH$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $-C(O)$  ( $C_{1-2}$ 烷基)、 $-C(O)O$  ( $C_{1-3}$ 烷



基)、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代;

[0132] 每个 $\text{R}_4$ 独立地是F或 $-\text{OH}$ ;或与相同碳原子附接的2个 $\text{R}_4$ 形成 $=\text{O}$ ;

[0133]  $\text{R}_5$ 是F、 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{OCH}_3$ ;

[0134]  $\text{R}_b$ 是 $-\text{CH}_3$ ;

[0135] 每个 $\text{R}_x$ 独立地是H或 $-\text{CH}_3$ ;

[0136]  $m$ 是0、1、或2;并且

[0137]  $n$ 是0或1;条件是当 $\text{R}_1$ 是 $-\text{CH}_3$ ,则 $\text{R}_3$ 不是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 。

[0138] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中:

[0139]  $\text{R}_1$ 是H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、或四氢吡喃基;

[0140]  $\text{R}_3$ 是:

[0141] (a)  $-\text{L}_1-\text{A}$ ;或者

[0142] (b) H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ;

[0143]  $\text{L}_1$ 是键、 $-\text{CHR}_x-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-$ ;

[0144] A是选自以下各项的环:金刚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、环己基、环戊基、环丙基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基,每个被 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 和0至4个 $\text{R}_b$ 取代;

[0145]  $L_2$ 是键或 $-\text{CHR}_x-$ ;

[0146]  $R_a$ 是:

[0147] (a)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ;

[0148] (b)  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ , 其中每个环烷基被0至1个选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 的取代基取代;或者

[0149] (c)  $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ , 其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基, 每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代;并且

[0150] 每个 $\text{R}_4$ 独立地是 $\text{F}$ 或 $-\text{OH}$ ;或与相同碳原子附接的2个 $\text{R}_4$ 形成 $=\text{O}$ ;

[0151] 并且 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_b$ 、 $\text{R}_x$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。

[0152] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐, 其中:

[0153]  $\text{R}_1$ 是 $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、或四氢吡喃基;

[0154]  $\text{R}_3$ 是:

[0155] (a)  $-\text{L}_1-\text{A}$ ;或者

[0156] (b)  $\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$

$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ;

[0157]  $\text{L}_1$ 是键、 $-\text{CHR}_x-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-$ ;

[0158] A是选自以下各项的环:金刚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、环己基、环戊基、环丙基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻啉基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、噻啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基,每个被 $-\text{L}_2-\text{R}_a$ 和0至4个 $\text{R}_b$ 取代;

[0159]  $\text{L}_2$ 是键或 $-\text{CHR}_x-$ ;

[0160]  $\text{R}_a$ 是:

[0161] (a) H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ;

[0162] (b)  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ ,其中每个环烷基被0至1个选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 的取代基取代;或者

[0163] (c)  $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ ,其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噻唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代;并且

[0164] 每个 $\text{R}_4$ 独立地是F或 $-\text{OH}$ ;或与相同碳原子附接的2个 $\text{R}_4$ 形成 $=\text{O}$ 。

[0165]  $\text{R}_5$ 是F、 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{OCH}_3$ ;

[0166]  $\text{R}_b$ 是 $-\text{CH}_3$ ;

[0167] 每个 $\text{R}_x$ 独立地是H或 $-\text{CH}_3$ ;

[0168] m是0、1、或2;并且

[0169] n是0或1。

[0170] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中:

[0171]  $\text{R}_3$ 是 $-\text{L}_1-\text{A}$ ;并且 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{L}_1$ 、A、m、和n是第一方面中所定义的。

[0172] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $\text{R}_3$ 是 $-\text{L}_1-\text{A}$ ;  $\text{L}_1$ 是键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_2\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-1}-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ ;并且 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_x$ 、A、m、和n是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $\text{L}_1$ 是键、 $-\text{CHR}_x-$ 、 $-\text{CHR}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-2}-$ 的式(I)的化合物。实施方案中还包括其中 $\text{L}_1$ 是键、 $-\text{CHR}_x-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-$ 的式(I)的化合物。

[0173] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $R_3$ 是 $-L_1-A$ ;  $L_1$ 是键、 $-\text{CHR}_x-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}-$ ;  $A$ 是选自以下各项的环:金刚烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂环庚烷基、环己基、环戊基、环丙基、二氮杂环庚烷基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异喹啉基、吗啉基、萘基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、噻二唑基、和噻唑基,每个被 $-L_2-R_a$ 和0至4个 $R_b$ 取代;并且 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $L_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 是第一方面中所定义的。

[0174] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $R_3$ 是 $-L_1-A$ ;  $A$ 是哌啶基被 $-L_2-R_a$ 和0至4个 $R_b$ 取代;并且 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 是第一方面中所定义的。

[0175] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $R_3$ 是 $-L_1-A$ ;  $A$ 是选自以下各项的环:氮杂环庚烷基、吡啶基、哌嗪基、环己基、咪唑基、苯基、吡咯烷基、和哌啶基,每个被 $-L_2-R_a$ 和0至4个 $R_b$ 取代;并且 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $L_2$ 、 $R_a$ 、 $R_b$ 是第一方面中所定义的。

[0176] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $R_3$ 是 $-L_1-A$ ;  $L_2$ 是键或 $-\text{CHR}_x-$ ; 并且 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_x$ 、 $L_1$ 、 $A$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $L_2$ 是键的化合物。此实施方案中还包括其中 $L_2$ 是 $-\text{CHR}_x-$ 的化合物。

[0177] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $R_3$ 是 $-L_1-A$ ;  $R_a$ 是(a)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ ; (b)  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ , 其中每个环烷基被0至1个选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 的取代基取代;或(c)  $A_1$ 、 $-\text{CH}_2A_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})A_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ , 其中 $A_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代;并且 $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_x$ 、 $L_1$ 、 $A$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $R_a$ 是下项的化合物: (a)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ; (b)  $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ , 其中每个环烷基被0至1个选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 的取代基取代;或(c)  $A_1$ 、 $-\text{CH}_2A_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})A_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ , 其中 $A_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

$\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代。

[0178] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $\text{R}_3$ 是 $-\text{L}_1-\text{A}$ ;  $\text{R}_a$ 是 $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 氟基烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基);并且 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{L}_1$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{R}_x$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $\text{R}_a$ 是下项的化合物: $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$ 羟基烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OCH}_3$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHR}_x\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)。此实施方案中还包括其中 $\text{R}_a$ 是下项的化合物: $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ ,其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代。

[0179] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $\text{R}_3$ 是 $-\text{L}_1-\text{A}$ ;  $\text{R}_a$ 是 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 环烷基),其中每个环烷基被0至2个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 氟烷基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)的取代基取代;并且 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{L}_1$ 、 $\text{A}$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $\text{R}_a$ 是下项的化合物: $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 环烷基),其中每个环烷基被0至1个选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)的取代基取代。此实施方案中还包括其中 $\text{R}_a$ 是下项的化合物: $\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ 环烷基),其中每个环烷基被0至1个选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、和 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 的取代基取代。

[0180] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中 $\text{R}_3$ 是 $-\text{L}_1-\text{A}$ ;  $\text{R}_a$ 是 $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ ,其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代;并且 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{L}_1$ 、 $\text{A}$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $\text{R}_a$ 是下项的化合物: $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ ,其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 羟基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、苯基、三氟甲基-苯基、 $-\text{CH}_2$ (溴苯基)、和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)的取代基取代。此实施方案中还包括其中 $\text{R}_a$ 是下项的化合物: $\text{A}_1$ 、 $-\text{CH}_2\text{A}_1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}_1$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHA}_1$ ,其中 $\text{A}_1$ 是呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、八氢吡咯并

[3,4-c]吡咯基、噁唑基、氧杂环丁烷基、苯基、哌嗪基、哌啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、或三唑基,每个被0至3个独立地选自-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、苯基、三氟甲基-苯基、-CH<sub>2</sub>(溴苯基)、和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡咯烷基)的取代基取代。

[0181] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中:

[0182] R<sub>3</sub>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-5</sub>羟基烷基、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-4</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>S(C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CHR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>氯烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)(四氢呋喃基)、-C(O)(四氢吡喃基)、-C(O)(哌啶基)、-C(O)(乙氧基哌啶基)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>C(R<sub>x</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(C<sub>1-2</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CH(CH<sub>2</sub>OH)(C<sub>1-4</sub>烷基))、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub>羟基-氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-6</sub>羟基烷基)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基);并且R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>x</sub>、L<sub>1</sub>、A、m、和n是第一方面中所定义的。此实施方案中包括式(I)的化合物,其中R<sub>3</sub>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-5</sub>羟基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>OCH<sub>3</sub>、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CHR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-2</sub>羟基烷基)、-C(O)(C<sub>1-2</sub>氯烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>O(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)(四氢呋喃基)、-C(O)(乙氧基哌啶基)、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CN、-C(O)NH(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>C(R<sub>x</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(C<sub>1-2</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-2</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(C<sub>1-2</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CH(CH<sub>2</sub>OH)(C<sub>1-4</sub>烷基))、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-4</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-6</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、或-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O)(C<sub>1-2</sub>烷基)。此实施方案中还包括式(I)的化合物,其中R<sub>3</sub>是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>Cl、-C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>OH)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NH(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、或-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>。

[0183] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中R<sub>1</sub>是H、Cl、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>氟烷基、-CH(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、或四氢吡喃基;并且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、和n是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中R<sub>1</sub>是下项的化合物:H、Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、或四氢吡喃基。此实施方案中还包括其中R<sub>1</sub>是下项的化合物:C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-2</sub>氟烷基;并且其中R<sub>1</sub>是-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>的化合物。

[0184] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中R<sub>1</sub>是C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-2</sub>氟烷基;并且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、和n是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中R<sub>1</sub>是下项的化合物:-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0185] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中R<sub>1</sub>是-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、和n是第一方面中所定义的。

[0186] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中R<sub>1</sub>是-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、和n是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中R<sub>1</sub>是下项的化合物:-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0187] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中R<sub>1</sub>是-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>;并且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、和n是第一方面中所定义的。

[0188] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中R<sub>1</sub>是-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;并且R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、m、和n是第一方面中所定义的。

[0189] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐,其中m是0;并且R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、和n是第一方面中所定义的。

[0190] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $m$  是 1 或 2; 并且  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、和  $n$  是第一方面中所定义的。实施方案中还包括其中  $m$  是 1 的化合物。此实施方案中还包括其中  $m$  是 2 的化合物。

[0191] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $n$  是 0; 并且  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、和  $m$  是第一方面中所定义的。

[0192] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $n$  是 1; 并且  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、和  $m$  是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中  $R_5$  是  $-\text{CH}_3$  的化合物。

[0193] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $R_1$  是  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;  $m$  是 0; 并且  $R_3$ 、 $R_5$ 、和  $n$  是第一方面中所定义的。

[0194] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $R_1$  是  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;  $n$  是 0; 并且  $R_3$ 、 $R_4$ 、和  $m$  是第一方面中所定义的。

[0195] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $R_1$  是  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、或  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;  $m$  是 0;  $n$  是 0; 并且  $R_3$  是第一方面中所定义的。

[0196] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $R_3$  是: (a)  $-\text{L}_1-\text{A}$ ; 或或 (b)  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$  羟基烷基、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氯烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{四氢呋喃基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{四氢吡喃基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{哌啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{乙氧基哌啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{C}(\text{R}_x)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{C}_{1-4}\text{烷基}))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}\text{羟基-氟烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x(\text{C}_{1-6}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氰基烷基})$ 、或  $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ ;  $\text{L}_1$  是键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{O}-$ 、或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ ; 并且  $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $\text{A}$ 、 $m$ 、和  $n$  是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中  $R_1$  是  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  或  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  的化合物。

[0197] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $R_3$  是:  $-\text{L}_1-\text{A}$ ;  $\text{L}_1$  是键、 $-\text{CR}_x\text{R}_x-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-3}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CR}_x\text{R}_x\text{O}-$ 、或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$ ; 并且  $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $\text{A}$ 、 $m$ 、和  $n$  是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中  $R_1$  是  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  或  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  的化合物。

[0198] 一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其盐, 其中  $R_3$  是:  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氟烷基、 $\text{C}_{1-5}$  羟基烷基、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{S}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_x\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{羟基烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{氯烷基})$ 、



C(O) (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>O (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>OC(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) (四氢呋喃基)、-C(O) (四氢吡喃基)、-C(O) (哌啶基)、-C(O) (乙氧基哌啶基)、-C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)N (C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>C(R<sub>x</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N (C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N (C<sub>1-2</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CH(CH<sub>2</sub>OH) (C<sub>1-4</sub>烷基))、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-5</sub>羟基-氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-6</sub>羟基烷基)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)；并且R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>x</sub>、m、和n是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中R<sub>1</sub>是-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>的化合物。

[0199] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐，其中R<sub>3</sub>是H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟烷基、C<sub>1-5</sub>羟基烷基、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-4</sub>O (C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>)<sub>1-3</sub>S (C<sub>1-3</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)O (C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>氯烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>O (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>OC(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O) (四氢呋喃基)、-C(O) (四氢吡喃基)、-C(O) (哌啶基)、-C(O) (乙氧基哌啶基)、-C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)N (C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)NR<sub>x</sub>C(R<sub>x</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N (C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-2</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N (C<sub>1-2</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>(CH(CH<sub>2</sub>OH) (C<sub>1-4</sub>烷基))、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-5</sub>羟基-氟烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-6</sub>羟基烷基)、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>羟基烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>R<sub>x</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>x</sub> (C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>氰基烷基)、或-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>x</sub>C(O) (C<sub>1-3</sub>烷基)；并且R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>x</sub>、L<sub>1</sub>、A、m、和n是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中R<sub>1</sub>是-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>的化合物。

[0200] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐，其中R<sub>3</sub>是H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>Cl、-C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CN、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(O)CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C

(O)  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；并且 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $\text{R}_1$ 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 的化合物。

[0201] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐，其中 $\text{R}_1$ 是H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、或四氢吡喃基；并且 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $m$ 、和 $n$ 是第一方面中所定义的。此实施方案中包括其中 $\text{R}_1$ 是下项的化合物：H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (环丙基)、或四氢吡喃基。此实施方案中还包括其中 $\text{R}_1$ 是下项的化合物： $\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $\text{C}_{1-2}$ 氟烷基；并且其中 $\text{R}_1$ 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 的化合物。

[0202] 一个实施方案提供了式(I)的化合物或其盐，其中所述化合物选自2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(1)；5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶二盐酸盐(2)；5-(1'-(环丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(3)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(4)；3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-醇(5)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(6)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(7)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(1-苯基吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(8)；5-(1'-苄基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(9)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(10)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(11)；1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)乙-1-酮(12)；3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸乙酯(13)；4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑-2-胺(14)；5-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)喹啉(15)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(16)；2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(17)；2-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)喹啉(18)；4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)

哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基萘-1-胺(19);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(20);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(21);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1',2',2',6',6'-五甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(22);5-(1'-环丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(23);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-乙基-[1,3'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(24);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基环己-1-胺(25);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(26);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(1-苯基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(27);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(28);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(29);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基丙-1-胺(30);6-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)异喹啉(31);4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)喹啉(32);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(33);5-(1-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(34);2-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)喹啉(35);8-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)喹啉(36);4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯胺(37);3-(4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺(38);5-(1-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(39);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(40);4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-1,2,3-噁二唑(41);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(42);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-1-醇(43);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-乙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(44);5-(1-((1-苄基吡咯烷-3-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(45);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(46);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(47);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(2',2',6',6'-四甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(48);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(49);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(3,3,3-三氟丙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(50);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(2-甲基丁基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(51);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)丙烷-1,2-二醇(52);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(3-(甲硫基)丙基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(53);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-(2-乙基丁基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(54);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-戊基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(55);4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)丁-2-醇(56);2-(3,4-二甲

氧基苯基)-5-(1'-(5-甲氧基戊基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(57);5-(1'-(环己基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(58);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(59);2-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(60);5-(1'-环丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(61);5-(1'-环戊基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(62);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(63);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(噻吩-2-基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(64);5-(1'-(环戊基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(65);5-(1'-(仲丁基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(66);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(3-甲基环己基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(67);5-(1'-环己基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(68);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(69);4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)丁酸(70);5-(1'-(仲丁基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(71);2-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)噻唑(72);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(3-(三氟甲基)环己基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(73);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(四氢呋喃-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(74);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-新戊基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(75);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-(呋喃-2-基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(76);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异戊基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(77);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(78);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(3-甲基环己基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(79);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(4-甲基环己基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(80);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1"-甲基-[1,4':1',4"-三联哌啶]-4-基)-1H-吡啶(81);5-(1'-丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(82);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1'-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(83);4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)环己-1-醇(84);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(1-异丁基吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(85);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-异丁基-N-甲基环己-1-胺(89);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-异丁基环己-1-胺(90);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(1-甲基氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(91);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(1-异丙基氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(92);5-(1-(1-环戊基氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(93);5-(1-(1-(环丙基甲基)氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(94);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(1-异丁基氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(95);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-

基)-1H-吡啶(96);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(1-乙基氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(97);(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(99);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-胺(100);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(哌啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(101);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基丙-1-胺(102);5-(1-(氮杂环庚烷-4-基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(103);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(吡咯烷-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(104);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)环己-1-胺(105);5-([1,3'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶(106);(S)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(吡咯烷-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(107);(R)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(1-(吡咯烷-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(108);N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺(109);N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-N,2-二甲基丙-1-胺(110);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-乙基-N-甲基乙-1-胺(111);N-(环丙基甲基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(112);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基氨基)乙-1-酮(113);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(114);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3,6-二甲基-1H-吡啶-二-三氟乙酸(115);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基氨基)乙酮三氟乙酸(116);2-(4-(3-(环丙基甲基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二-三氟乙酸(117);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(2-(甲基氨基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲腈-二-三氟乙酸(118);2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺-二-三氟乙酸(119);3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶二-三氟乙酸(120);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-丙基-1H-吡啶-二-三氟乙酸(121);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(122);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶-二-三氟乙酸(123);5-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)-2-甲基噁唑(124);5-(1'-((1H-咪唑-4-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶(125);4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)-2-甲基噁唑(126);5-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(127);5-(1'-((1H-吡啶-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶(128);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(129);4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)-1,2,3-噁二唑(130);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((3-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(131);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-((1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-乙基-1H-吡啶(132);2-(3,

4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(133);5-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)噁唑(134);2-(1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)乙基)噁唑(135);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(136);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(137);4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)甲基)-3,5-二甲基is噁唑(138);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(139);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((5-甲基噻吩-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(140);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((5-苯基噻吩-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(141);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((噻吩-3-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(142);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((5-苯基呋喃-2-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(143);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-乙基-1H-吡唑(144);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-基)丁烷-1,4-二醇(145);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((呋喃-3-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(146);5-(1'-苄基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑(147);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-乙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(149);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(150);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(151);5-(1'-环戊基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑(152);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡唑(153);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二-三氟乙酸(155);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基丙基)氨基)乙-1-酮(157);2-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(158);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)氨基)乙-1-酮(159);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-(羟基甲基)环戊基)氨基)乙-1-酮(160);2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙腈(161);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-(二甲基氨基)环己基)氨基)乙-1-酮(162);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-(((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)乙-1-酮(163);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)乙-1-酮(164);2-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(165);2-(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(166);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(167);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲

酰胺(168);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(169);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丙基(甲基)氨基)乙-1-酮(170);2-(4-乙酰基哌啶-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(171);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(172);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙-1-酮(173);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-羟基己-2-基)氨基)乙-1-酮(174);乙酸1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯(175);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸(176);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(噻唑-2-基氨基)乙酮(177);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(178和179);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(180);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮(181);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺(182);(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮(183);3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸乙酯(184);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(185);(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(哌啶-4-基)甲酮(186);(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(4-甲基哌啶-4-基)甲酮(187);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺-二-三氟乙酸(188);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(189);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(190);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(191);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲氧基-1H-吡啶(192);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(193);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(194);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(195);5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶二盐酸盐(197);5-(1'-(环丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶二三氟乙酸(198);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶(199);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-甲基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(200);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(201);5-(1'-环戊基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(202);2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-N,N-二乙基乙酰胺,TFA(203);3-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-N,N-二乙基丙酰胺(204);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(205);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异

丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲基-1H-吡啶-2,3-二氟乙酸(206);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲基-1H-吡啶-2,3-二氟乙酸(207);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺(208);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(209);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基丙基)氨基)乙-1-酮(210);2-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(211);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)氨基)乙-1-酮(212);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-(羟基甲基)环戊基)氨基)乙-1-酮(213);2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙腈(214);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-(二甲基氨基)环己基)氨基)乙-1-酮(215);2-((3-(叔丁基)-1H-吡啶-5-基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(216);2-(((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(217);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基)乙-1-酮(218);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基)乙-1-酮(219);2-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(220);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙-1-酮(221);2-(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(222);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-吗啉代乙-1-酮(223);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(224);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(225);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(226);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(异丙基(甲基)氨基)乙-1-酮(227);2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙酰胺(228);2-(4-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-基)-N-异丙基乙酰胺(229);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)乙-1-酮(230);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基)乙-1-酮(231);2-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(232);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-羟基丁-2-基)氨基)乙-1-酮(233);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基)乙-1-酮(234);(S)-2-((2,3-二羟基丙基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(235);1-(4-(2-(3,4-二



甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基环戊基)氨基)乙-1-酮(236);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-羟基丁基)氨基)乙-1-酮(237);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-羟基哌啶-1-基)乙-1-酮(238);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙-1-酮(239);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙-1-酮(240);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(241);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)乙-1-酮(242);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(243);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(244);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-(2-羟基丙-2-基)环己基)氨基)乙-1-酮(245);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((4-羟基环己基)氨基)乙-1-酮(246);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(247和248);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(249和250);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)乙-1-酮(251);N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)己-5-炔基酰胺(252);(S)-3-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(253);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(254和255);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙-1-酮(256);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-(异丙基氨基)丁-1-酮(257);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(258);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(259);N-(3-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)甲烷磺酰胺(260);2-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)噻唑(261);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(262);5-(1-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(263);3-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)苄腈(264);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(2-乙基丁基)哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶(265);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((2-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(266);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(267);5-(1-((1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(268);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(269);4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯胺(270);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡啶(271);1-(2-

(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(272); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)乙酰胺(273); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(274); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(羟基甲基)哌啶-1-基)乙-1-酮(275); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺(276); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-羟基丙基)乙酰胺(277); (S)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙-1-酮(278); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-((1R,4R)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)乙酰胺(279); 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺(280和281); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(282和283); (S)-2-(3-(4-乙酰基哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(284); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-异丙基哌啶-3-甲酰胺(285); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-异丙基哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(286); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(287); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-异丙基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺(288); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(289); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(3-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(290); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(291); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3S)-3-(3-羟基哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(292); (S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(293); (S)-2-(3-(4-(4-溴苄基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(294); (S)-N-(2-乙酰基乙基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(295); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-(1-(羟基甲基)环戊基)哌啶-3-甲酰胺(296); (S)-N-(氰基甲基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(297); (S)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(298); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3S)-3-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(299); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3S)-3-(2,5-二甲基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮

(300); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((S)-3-((S)-3-羟基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(301); (R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-异丙基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(302); (R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(303); (R)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-异丙基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺(304); (R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(305); (R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(306); (R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(3-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(307); (R)-N-(氰基甲基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(308); (R)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酰胺(309); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3R)-3-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(310); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3R)-3-(2,5-二甲基吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基)乙-1-酮(311); 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(312); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙酮(313); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮(314); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)乙-1-酮(315); 5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(316); 2,2,2-三氟乙酸4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-3-醇酯(317和318); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶(319和320); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶(321、322、323、和324); 5-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(325); 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-2-酮(326); 3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(328); 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(329); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮(330); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-(1H-咪唑-1-基)丁-1-酮(331); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(1H-吡啶-3-基)乙-1-酮(332); 4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁酰胺(333); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(1H-咪唑-4-基)乙-1-酮(334); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基)乙-1-酮(335); (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(336); 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-1-

基)丙-1-酮(337);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(二甲基氨基)苯基)乙-1-酮(338);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(339);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(二甲基氨基)丙-1-酮(340);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(1H-四唑-5-基)乙-1-酮(341);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡嗪-2-基)乙-1-酮(342);N-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁基)乙酰胺(343);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡咯-1-基)丙-1-酮(344);1-(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(345);4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基-4-氧代丁酰胺(346);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙-1-酮(347);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(吡啶-3-基)丙-1-酮(348);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(吡啶-3-基氧基)乙-1-酮(349);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4,4,4-三氟丁-1-酮(350);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-1-酮(351);(S)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(352);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁-1-酮(353);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(354);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(355);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)-N-乙基哌啶-1-甲酰胺(356);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)-N-苄基哌啶-1-甲酰胺(357);4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)-N-(呋喃-2-基甲基)哌啶-1-甲酰胺(358);1-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(359);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)乙酰胺(360);1-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(361);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙-1-酮(362);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(363);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(364);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-N-甲基乙酰胺(365);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(366);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲

基乙酰胺(367);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(368);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酰胺(369);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙酰胺(370);(R)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(371);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-乙基乙酰胺(372);(R)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(373);(S)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-1-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮(374);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)乙酰胺(375);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺(376);N-(仲丁基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(377);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(戊-3-基)乙酰胺(378);N-(2-乙酰胺基乙基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(379);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)乙酰胺(380);N-(氰基甲基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(381);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)乙酰胺(382);N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(383);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(4-胺磺酰基苯乙基)乙酰胺(384);N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(385);2-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺基)乙烷-1-磺酸(386);N-(5-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰胺(387);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)乙酰胺(388);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶(389);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(391和392);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(393);(R)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-甲基丁-2-基)氨基)乙-1-酮(394);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(395);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(396);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(397);2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲氧基-1H-吡啶(398);1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,

4-(二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(399);2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(400);2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺(401);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮(402);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(404);(R)-2-((2,3-二羟基丙基)氨基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(405);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((3-羟基丁基)氨基)乙-1-酮(406);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)乙-1-酮(407);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)乙-1-酮(408);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(409);1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙-1-酮(410);N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)庚-6-炔基酰胺(411);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(412);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(413);(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(414);2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(415);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,3'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(416);2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,3'-二哌啶]-4-基)-3-甲基-1H-吡啶(417);1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(418和420-421);和1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺(419)。

[0203] 本发明可以在不脱离其精神或基本属性的情况下以其他特定形式实施。本发明包括本文提到的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应理解,可以采用本发明的任何和所有实施方案结合任何其他一个或多个实施方案来描述另外的实施方案。还应理解,这些实施方案中的每个单独要素意在来自任何实施方案中的任何和所有其他要素组合来描述另外的实施方案。

[0204] 定义

[0205] 在阅读以下详细描述后,本领域普通技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应当理解,出于清楚性原因而在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征还可以组合以形成单个实施方案。相反,出于简洁性原因而在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征还可以组合以形成其子组合。本文中标识为示例性或优选的实施方案旨在是说明性的而非限制性的。

[0206] 除非本文另有明确说明,否则以单数形式做出的提及还可包括复数形式。例如,“一个”和“一种”可以指一个/种、或一个/种或多个/种。

[0207] 如本文所用,短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,一种式(I)的化合物包括

一种式 (I) 的化合物和两种或更多种式 (I) 的化合物。


[0208] 除非另有说明, 否则具有未满足的化合价的任何杂原子被假定为具有足以满足这些化合价的氢原子。

[0209] 本文所阐述的定义优先于通过援引方式并入本文的任何专利、专利申请和/或专利申请公开物中所阐述的定义。

[0210] 下文列出了用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于如它们在整个说明书中单独地或作为较大基团的一部分使用 (除非它们在特定情况下另有限制) 的术语。

[0211] 在整个说明书中, 本领域技术人员可以选择其基团和取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0212] 根据本领域中使用的惯例, 本文的结构式中使用

[0213] 

[0214] 来描绘作为部分或取代基与核或骨架结构附接的点的键。

[0215] 如本文所用的术语“卤”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0216] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0217] 术语“氨基”是指基团-NH<sub>2</sub>。

[0218] 术语“氧代”是指基团=O。

[0219] 如本文所用的术语“烷基”是指含有例如从1至12个碳原子、从1至6个碳原子和从1至4个碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基两者。烷基的例子包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如, 正丙基和异丙基)、丁基(例如, 正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基)、和戊基(例如, 正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、和4-甲基戊基。当符号“C”后面的下标中出现数字时, 该下标更具体地定义了特定基团可能含有的碳原子的数量。例如, “C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。

[0220] 如本文所用的术语“氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和脂肪族烃基两者。例如, “C<sub>1-4</sub>氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、和C<sub>4</sub>烷基。氟烷基的代表性例子包括但不限于-CF<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0221] 如本文所用的术语“氯烷基”旨在包括被一个或多个氯原子取代的支链和直链饱和脂肪族烃基两者。例如, “C<sub>1-4</sub>氯烷基”旨在包括被一个或多个氯原子取代的C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、和C<sub>4</sub>烷基。氯烷基的代表性例子包括但不限于-CCl<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>。

[0222] 术语“氰基烷基”包括被一个或多个氰基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如, “氰基烷基”包括-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、和C<sub>1-4</sub>氰基烷基。

[0223] 术语“氨基烷基”包括被一个或多个胺基团取代的支链和直链饱和烷基两者。例如, “氨基烷基”包括-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、和C<sub>1-4</sub>氨基烷基。

[0224] 术语“羟烷基”包括被一个或多个羟基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如, “羟烷基”包括-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和C<sub>1-4</sub>羟烷基。

[0225] 术语“羟基-氟烷基”包括被一个或多个羟基和一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和烷基两者。例如, “羟基-氟烷基”包括-CHFCH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、和C<sub>1-4</sub>羟基-氟烷基。

[0226] 如本文所用的术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子上除去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性例子包括但不限于环丙基、环戊基和

环己基。当符号“C”后面的下标中出现数字时,该下标更具体地定义了特定环烷基可能含有的碳原子的数量。例如,“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”表示具有3至6个碳原子的环烷基。

[0227] 如本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分附接的烷基,例如,甲氧基(-OCH<sub>3</sub>)。例如,“C<sub>1-3</sub>烷氧基”表示具有1至3个碳原子的烷氧基。

[0228] 术语“氟烷氧基”和“-O(氟烷基)”表示通过氧键联(-O-)附接的如上定义的氟烷基。例如,“C<sub>1-4</sub>氟烷氧基”旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、和C<sub>4</sub>氟烷氧基。

[0229] 如本文所用的术语“烷氧基烷氧基”是指通过其氧原子与第二烷氧基中的碳原子附接的烷氧基,该基团通过氧原子与母体分子部分附接,例如,甲氧基甲氧基(-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)。例如,“C<sub>2-4</sub>烷氧基烷氧基”指代具有2至4个碳原子的烷氧基烷氧基,诸如-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、和-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0230] 如本文所用的“苄基”是指其中一个氢原子被苯基替代的甲基。苯环可以是未取代的,或者可以含有如化合价所允许的一个或多个取代基。

[0231] 本文中使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围,适用于与人类和动物的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症,同时具有相称的合理益处/风险比的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0232] 式(I)的化合物可以作为无定形固体或结晶固体来提供。可以使用冻干来提供作为无定形固体的式(I)的化合物。

[0233] 还应当理解,式(I)的化合物的溶剂化物(例如,水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)的化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机还是无机的)的物理缔合物。此物理缔合物包含氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如,当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离溶剂化物两者。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂化物、和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0234] 各种形式的前药在本领域中是公知的并且描述于:

[0235] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

[0236] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0237] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 以及

[0238] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003) 中。

[0239] 此外,可以分离并且纯化式(I)的化合物(在其制备之后),以获得含有按重量计等于或大于99%的量的式(I)的化合物(“基本上纯的”)的组合物,该组合物然后被如本文所描述的使用或配制。此类“基本上纯的”式(I)的化合物在本文中也考虑作为是本发明的一部分。

[0240] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在指示足够稳固以经受以有用纯度程度从反应混合物中分离并且配制成有效治疗剂的化合物。本发明旨在体现稳定的化合物。

[0241] “治疗有效量”旨在包括单独的本发明化合物的量,或所要求保护的多种化合物的组合的量,或与其他活性成分组合的本发明化合物的量,这些活性成分有效充当TLR7/8/9



抑制剂,或有效治疗或预防自身免疫性和/或炎症性疾病状态,诸如SLE、IBD、多发性硬化(MS)和肖格伦综合征(Sjögren's syndrome)以及类风湿性关节炎。

[0242] 如本文所用,“治疗”涵盖哺乳动物、特别是人类中疾病状态的治疗,并且包括:(a) 预防哺乳动物中发生疾病状态,特别是当此类哺乳动物倾向于患有该疾病状态但尚未被诊断为患有该疾病状态时;(b) 抑制疾病状态,即,阻止其发展;和/或(c) 减轻疾病状态,即,引起疾病状态的消退。

[0243] 本发明化合物旨在包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通过通用例子的方式并且在非限制情况下,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所描述的那些类似的工艺,使用适当的同位素标记的试剂替代在其他方面使用的未标记的试剂来制备。例如,甲基( $-\text{CH}_3$ )还包括氘代甲基,诸如 $-\text{CD}_3$ 。

[0244] 效用

[0245] 人类免疫系统已经进化使身体抵御可能导致感染、疾病或死亡的微生物、病毒和寄生虫。复杂的调节机制确保免疫系统的各种细胞组分靶向外来物质或生物体,同时不会对个体造成永久性 or 显著损害。虽然此时尚未充分理解起始事件,但在自身免疫性疾病状态中,免疫系统将其炎症反应引导至遭受痛苦的个体中的靶器官。不同的自身免疫性疾病的特征典型地为:受影响的主导或初始靶器官或组织;诸如类风湿性关节炎情况下的关节、桥本氏甲状腺炎情况下的甲状腺、多发性硬化情况下的中枢神经系统、I型糖尿病情况下的胰腺、以及炎症性肠病情况下的肠。

[0246] 本发明化合物抑制通过Toll样受体7或8或9(TLR7、TLR8、TLR9)或其组合的信号传导。因此,式(I)的化合物具有治疗与通过TLR7、TLR8或TLR9中的一种或多种的信号传导的抑制相关的病症。此类病症包括TLR7、TLR8、或TLR9受体相关的疾病,其中细胞因子水平因细胞内信号传导而被调节。

[0247] 如本文所用,术语“治疗”包括哺乳动物、特别是人类中的疾病状态的治疗,并且包括:(a) 预防或延缓哺乳动物中疾病状态的发生,特别是当此类哺乳动物倾向于患有该疾病状态但尚未被诊断为患有该疾病状态时;(b) 抑制疾病状态,即,阻止其发展;和/或(c) 实现症状或疾病状态的完全或部分减弱,和/或减轻、改善、消减或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[0248] 鉴于它们作为TLR7、TLR8、或TLR9选择性抑制剂的活性,式(I)的化合物可用于治疗TLR7、TLR8、或TLR9家族受体相关的疾病,但这些疾病不限于炎症性疾病,诸如克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,诸如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、牛皮癣;自身炎症性疾病,包括Crypyrin相关的周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人发作的斯蒂尔病(adult onset stills)、全身性发作的幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢性疾病,包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗塞;破坏性骨障碍,诸如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤有关的骨障碍;增生性障碍,诸如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病;血管生成障碍,诸如包括实体瘤、眼部新血管形成(ocular neovascularization)和婴儿血管瘤在内的血管生成障碍;传染性疾病,诸如败血症、败血性休克和志贺氏菌病;神经退行性疾病,诸如阿尔茨海默病、帕金森

森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经退行性疾病,肿瘤和病毒性疾病,分别诸如转移性黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、多发性骨髓瘤,以及HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS。

[0249] 更具体地,可用本发明化合物治疗的具体病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、过敏症、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化症、炎症性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、移植宿主病、内毒素引起的炎症反应、结核、动脉粥样硬化、肌肉退化、恶病质、牛皮癣性关节炎、莱特尔氏综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺β细胞病;以大量中性粒细胞浸润为特征的疾病;类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和其他关节炎病症,脑疟疾,慢性肺部炎症性疾病,矽肺病,肺结节病,骨吸收疾病,同种异体移植排斥,感染引起的发热和肌痛,继发于感染的恶病质,瘢痕疙瘩形成,瘢痕组织形成,溃疡性结肠炎,热病(pyresis),流行性感冒,骨质疏松症,骨关节炎,急性骨髓性白血病,慢性骨髓性白血病,转移性黑色素瘤,卡波西氏肉瘤,多发性骨髓瘤,败血症,败血性休克和志贺氏菌病;阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或创伤性损伤引起的神经退行性疾病;血管生成障碍,包括实体瘤、眼部新血管形成、和婴儿血管瘤;病毒性疾病,包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性肿瘤、和疱疹;中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧、血管增生、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心脏肥大、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化物合酶(syndase)-2相关的病症、和寻常型天疱疮。此实施方案中包括其中病症选自以下各项的治疗方法:狼疮,包括狼疮性肾炎和系统性红斑狼疮(SLE)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、同种异体移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎、和寻常型天疱疮。还包括其中病症选自以下各项的治疗方法:缺血再灌注损伤的那些,包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤。另一种治疗方法是其中病症是多发性骨髓瘤的方法。

[0250] 在一个实施方案中,式(I)的化合物可用于治疗癌症,包括瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia,WM)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤、和原发性CNS淋巴瘤。

[0251] 此外,本发明的TLR7、TLR8、或TLR9抑制剂会抑制诱导型促炎蛋白的表达,诸如前列腺素内过氧化物合酶-2(PGHS-2),也称为环氧合酶-2(COX-2)、IL-1、IL-6、IL-18、趋化因子。因此,另外的TLR7/8/9相关的病症包括水肿、镇痛、发热和疼痛(诸如神经肌肉疼痛、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛和关节炎疼痛)。本发明化合物还可用于治疗兽医病毒感染,诸如慢病毒感染,包括但不限于马传染性贫血病毒;或逆转录病毒感染,包括猫免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒和犬免疫缺陷病毒。

[0252] 因此,本发明提供了用于治疗此类病症的方法,包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的至少一种式(I)的化合物或其盐。“治疗有效量”旨在包括当单独或组合给予时有效抑制自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病的本发明化合物的量。

[0253] 治疗TLR7、TLR8、或TLR9相关的病症的方法可以包括单独或与彼此和/或用于治疗此类病症的其他合适治疗剂组合地给予式(I)的化合物。因此,“治疗有效量”还旨在包括有

效抑制TLR7、TLR8、或TLR9和/或治疗与TLR7、TLR8、或TLR9相关的疾病的所要求保护的化合物的组合的量。

[0254] 此类其他治疗剂的例子包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁(calphostin)、细胞因子压制性抗炎药(CSAID)、白细胞介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其他免疫抑制剂;核转位抑制剂,诸如脱氧精胍菌素(DSG);非甾体抗炎药(NSAIDs),诸如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布;类固醇,诸如泼尼松或地塞米松;抗病毒剂,诸如阿巴卡韦;抗增殖剂,诸如甲氨蝶呤、来氟米特、FK506(他克莫司, **PROGRAF®**);抗疟疾药,诸如羟基氯喹;细胞毒性药物,诸如硫唑嘌呤(azathioprine)和环磷酰胺;TNF- $\alpha$ 抑制剂,诸如替尼达普(tenidap)、抗TNF抗体或可溶性TNF受体,以及雷帕霉素(西罗莫司或**RAPAMUNE®**)或其衍生物。

[0255] 当与本发明化合物组合使用时,以上其他治疗剂可以例如以Physicians' Desk Reference (PDR) 中指示的或者如在其他方面由本领域普通技术人员确定的那些量使用。在本发明的方法中,一种或多种此类其他治疗剂可以在给予本发明化合物之前、同时或之后给予。本发明还提供了能够治疗TLR7/8/9受体相关的病症的药物组合物,这些病症包括如上所描述的IL-1家族受体介导的疾病。

[0256] 本发明的组合物可以含有如上所描述的其他治疗剂,并且可以例如通过使用常规的固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所希望的给予方式的类型的药物添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)根据药物配制领域熟知的那些的技术来配制。

[0257] 因此,本发明还包括含有一种或多种式(I)的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0258] “药学上可接受的载体”是指本领域通常接受用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质。药学上可接受的载体根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;待被给予含有该试剂的组合物的受试体;组合物的预期给予途径;以及所针对的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者,以及多种固体和半固体剂型。此类载体还可包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘合剂等)的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体及其选择中涉及的因素的描述在多种可容易获得的来源(例如像Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985))中找到,将其通过援引方式以其全文并入本文。

[0259] 根据式(I)的化合物可以通过适用于待治疗病症的任何手段给予,这可取决于位点特异性治疗或待递送的式(I)的化合物的量的需要。

[0260] 本发明中还包括一类药物组合物,其包含式(I)的化合物和一种或多种无毒的药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂(在本文中统称为“载体”材料),以及(如果希望)其他活性成分。式(I)的化合物可以通过任何合适的途径、优选以适于此类途径的药物组合物的形式,并且以对于预期治疗有效的剂量给予。本发明的化合物和组合物可以例如经口服、粘膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内和胸骨内)以含有常规药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位配制品给予。例如,该药物载体可含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。该混合物可含有另外的组分,诸如润滑剂(例如,硬脂酸镁)和崩解剂(诸如交聚维酮)。载体混合物可以被填充到明胶胶囊中或压缩成片剂。例如,该药物组

合物可以作为口服剂型或输注给予。

[0261] 对于口服给予,该药物组合物可以呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体的形式。该药物组合物优选以含有特定量的活性成分的剂量单位的形式制造。例如,该药物组合物可以作为片剂或胶囊提供,该片剂或胶囊包含在从约0.1至1000mg,优选从约0.25至250mg,并且更优选从约0.5至100mg范围内的量的活性成分。对于人类或其他哺乳动物而言合适的日剂量可以根据患者的状况和其他因素而广泛变化,但是可以使用常规方法来确定。

[0262] 本文中考虑的任何药物组合物可以例如经由任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性口服制剂包括但不限于例如片剂、糖锭、锭剂、水性和油性悬浮液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬和软胶囊、液体胶囊、糖浆剂、和酏剂。旨在用于口服给予的药物组合物可根据本领域已知用于制造旨在用于口服给予的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药学上可口的制剂,根据本发明的药物组合物可含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂、和防腐剂的试剂。

[0263] 片剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。示例性赋形剂包括但不限于,例如,惰性稀释剂,例如像碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙、和磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如像微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉、和海藻酸;粘合剂,例如像淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、和阿拉伯树胶;以及润滑剂,例如像硬脂酸镁、硬脂酸、和滑石。另外,片剂可以是未包衣的,或通过已知技术包衣以掩蔽令人不快的味道的药物的不良味道或延迟胃肠道中活性成分的崩解和吸收从而维持该活性成分的作用持续较长时间段的。示例性的水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性的延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0264] 硬明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种惰性固体稀释剂(例如像碳酸钙;磷酸钙;和高岭土)混合来制备。

[0265] 软明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种水溶性载体(例如像聚乙二醇)和至少一种油介质(例如像花生油、液体石蜡和橄榄油)混合来制备。

[0266] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合来制备。适用于制造水性悬浮液的示例性赋形剂包括但不限于,例如,悬浮剂,例如像羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,例如像天然存在的磷脂,例如,卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如像聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如像十七亚乙基-氧基鲸蜡醇(heptadecaethylene-oxycetanol);环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如像聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如像聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可含有至少一种防腐剂,例如像对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种调味剂;和/或至少一种甜味剂,包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0267] 油性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物悬浮在植物油(例如像花生油;橄榄油;芝麻油;和椰子油)或矿物油(例如,液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可含有至少一种增稠剂,例如像蜂蜡;硬石蜡;和十六醇。为了提供可口的油性悬浮液,可以将至少

一种上文已描述的甜味剂和/或至少一种调味剂添加到该油性悬浮液中。油性悬浮液可进一步含有至少一种防腐剂,包括但不限于,例如,抗氧化剂,例如像丁基化羟基茴香醚和 $\alpha$ -生育酚。

[0268] 可分散粉剂和颗粒剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物与至少一种分散剂和/或润湿剂;至少一种悬浮剂;和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和悬浮剂是如上已描述的。示例性防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂,例如,抗坏血酸。另外,可分散粉剂和颗粒剂还可含有至少一种赋形剂,包括但不限于,例如,甜味剂;调味剂;和着色剂。

[0269] 其至少一种其式(I)的化合物的乳剂可以例如制备为水包油乳剂。包含式(I)的化合物的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。该油相可以通过但不限于,例如,植物油(例如像橄榄油和花生油);矿物油(例如像液体石蜡);以及其混合物来提供。虽然该相可以仅包含乳化剂,但它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或者与脂肪和油两者的混合物。合适的乳化剂包括但不限于,例如,天然存在的磷脂,例如,大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如像脱水山梨糖醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如像聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起被包含,该亲脂性乳化剂充当稳定剂。还优选的是包括油和脂肪两者。总之,有或没有一种或多种稳定剂的一种或多种乳化剂构成所谓的乳化蜡,并且该蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,该乳化软膏基质形成乳膏配制品的油性分散相。乳液还可含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明配制品的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温60、司盘80、十六十八醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯、或本领域熟知的其他材料。

[0270] 例如,式(I)的化合物还可以经由任何药学上可接受且合适的可注射形式经静脉内、皮下和/或肌肉内递送。示例性可注射形式包括但不限于,例如,包含可接受的媒介物和溶剂(例如像水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液)的无菌水溶液;无菌水包油微乳剂;和水性或油性悬浮液。

[0271] 用于肠胃外给予的配制品可以呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液和悬浮液可以使用一种或多种被提及用于口服给予的配制品的载体或稀释剂或通过使用其他合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由无菌粉末或颗粒制备。这些化合物可溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和/或各种缓冲剂。其他佐剂和给予方式是制药领域中广泛且众所周知的。活性成分也可以作为与合适的载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即,Captisol)、共溶剂溶解物(即,丙二醇)或胶束溶解物(即,吐温80)的组合物通过注射给予。

[0272] 无菌可注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌固定油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于这一目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸用于制备注射剂。

[0273] 无菌可注射的水包油微乳剂可以例如通过以下方式制备:1)将至少一种式(I)的化合物溶解在油相(例如像大豆油和卵磷脂的混合物)中;2)将含有油相的式(I)与水

油混合物组合;并且3)加工该组合以形成微乳剂。

[0274] 无菌水性或油性悬浮液可以根据本领域已知的方法制备。例如,无菌水性溶液或悬浮液可以用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如像1,3-丁二醇)来制备;并且无菌油性悬浮液可用无菌无毒的可接受的溶剂或悬浮介质(例如像无菌固定油(例如,合成甘油单酯或甘油二酯);和脂肪酸(例如像油酸))来制备。

[0275] 可用于本发明的药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDDS)诸如d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯,用于药物剂型的表面活性剂诸如吐温类,聚乙氧基化蓖麻油诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF),或其他类似的聚合物递送基质,血清蛋白诸如人血清白蛋白,缓冲物质诸如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐),胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。环糊精诸如 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精,或化学改性的衍生物诸如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基-环糊精,或者其他溶解的衍生物也可有利地用于增强本文所描述的式的化合物的递送。

[0276] 可根据常规药学方法加工本发明的药物活性化合物,以生产用于给予患者(包括人类和其他哺乳动物)的医药剂。药物组合可以经受常规的制药操作(诸如灭菌)和/或可以含有常规佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可以另外地用肠溶包衣制备。此类组合还可包含佐剂,诸如润湿剂、甜味剂、调味剂和香味剂。

[0277] 所给予的化合物的量和用于用本发明的化合物和/或组合治疗病状的剂量方案取决于多种因素,包括受试者的年龄、重量、性别、医学状况,疾病类型,疾病的严重程度,给予途径和频率,以及所使用的具体化合物。因此,剂量方案可以广泛变化,但可以使用标准方法常规确定。约0.001至100mg/kg体重、优选在约0.0025与约50mg/kg体重之间、并且最优选在约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可能是适当的。日剂量可以1至4剂/日给予。其他给药方案包括1剂/周和1剂/两日周期。

[0278] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与一种或多种适合于所指示的给予途径的佐剂组合。如果口服给予,可将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、阿拉伯树胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,并且然后压片或胶囊化以方便给予。此类胶囊或片剂可含有控释配制品,其可以活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体提供。

[0279] 本发明的药物组合包含至少一种式(I)的化合物以及任选地选自任何药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的另外的试剂。本发明的替代组合包含本文所描述的式(I)的化合物或其前药,和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0280] 本发明还包括制品。如本文所用,制品旨在包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于该第一容器内的药物组合,其中该组合包含:第一治疗剂,该第一治疗剂包含:本发明化合物或其药学上可接受的盐形式;以及(c)包装插入物,该包装插入物指出该药物组合可用于治疗心血管障碍和/或炎症性障碍(如前所定义的)。在另一个实施方案中,该包装插入物指出该药物组合可以与用于治疗心血管障碍和/或炎症性障碍的第二治疗剂组合(如前所定义的)使用。该制品还可包含:(d)第二容器,

其中组分(a)和(b)位于该第二容器内,并且组分(c)位于该第二容器内或外侧。位于该第一容器和第二容器内意味着相应的容器将物品保持在其边界内。

[0281] 该第一容器是用于保持药物组合物的接收容器。此容器可用于制造、储存、运输和/或单独/批量销售。第一容器旨在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、保持、储存或分布药物产品的任何其他容器。

[0282] 该第二容器是用于保持该第一容器和任选地包装插入物的容器。该第二容器的例子包括但不限于盒(例如,纸板或塑料)、板条箱、纸箱、袋(例如,纸或塑料袋)、小袋和包。该包装插入物可以通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接到该第一容器的外侧,或者它可以静置在该第二容器内侧而无需与该第一容器附接的任何物理装置。可替代地,该包装插入物位于该第二容器的外侧。当位于该第二容器外侧时,优选的是,该包装插入物通过胶带、胶水、订书钉或其他附接方法物理地附接。可替代地,它可以与该第二容器外侧相邻或接触,而不是物理附接。

[0283] 该包装插入物是标签、签条、标记等,其列举了涉及位于该第一容器内的药物组合物的信息。所列举的信息将通常由管理其中销售制品的地区的管理机构(例如,美国食品和药物管理局)来确定。在一个实施方案中,该包装插入物具体列举了已被批准药物组合物所针对的适应症。该包装插入物可以由人可以阅读其中或其上所含信息的任何材料制成。例如,该包装插入物是可印刷材料(例如,纸、塑料、纸板、箔、粘合剂背衬的纸或塑料等),其上已形成(例如,印刷或施加)所希望的信息。

[0284] 制备方法

[0285] 本发明的化合物可以通过有机合成领域的技术人员熟知的多种方式制备。本发明的化合物可以使用下面所描述的方法,连同合成有机化学领域中已知的合成方法、或如本领域技术人员所理解的其变化来合成。优选的方法包括但不限于以下所描述的那些。将本文列举的所有参考文献通过援引方式以其全文并入本文。

[0286] 可以使用本部分中所描述的反应和技术来制备本发明的化合物。这些反应在适合于所用试剂和材料的溶剂中进行,并且适用于所进行的转化。此外,在以下描述的合成方法的描述中,应当理解,所有提出的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序,被选择为对于所述反应为标准的条件,本领域技术人员应该容易认识到这一点。有机合成领域的技术人员应理解,分子各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。对于与这些反应条件相容的取代基的此类限制将对于本领域技术人员而言是显而易见的,并且于是必须使用替代方法。这有时需要做出判断来修改合成步骤的顺序或选择一种特定的工艺方案而不是另一种,以便获得所希望的本发明化合物。还将认识到,在此领域中的任何合成路线的规划中的另一个主要考虑因素是用于保护本发明中描述的化合物中存在的反应性官能团的保护基团的明智选择。描述受过培训的从业者的许多替代方案的权威解释是Greene和Wuts的(Protective Groups In Organic Synthesis,Third Edition,Wiley and Sons,(1999))。

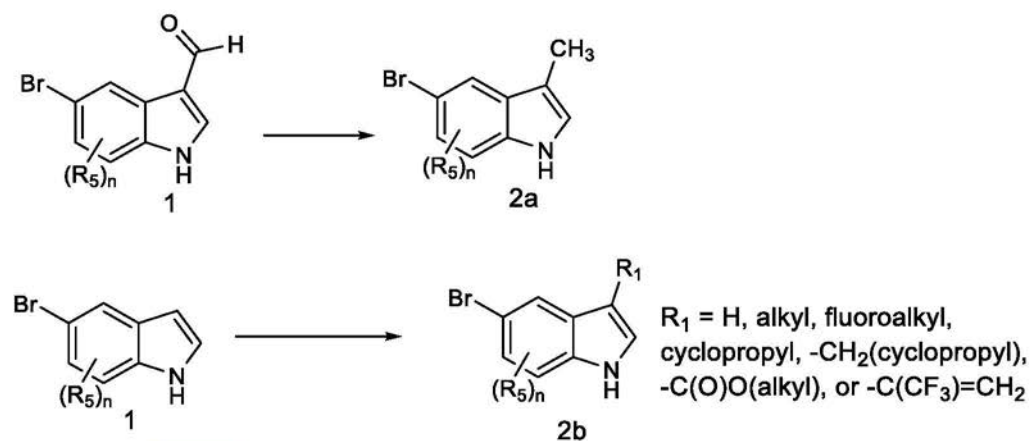
[0287] 式(I)的化合物可以通过参考以下方案中说明的方法来制备。如其中所示,最终产物是具有与式(I)相同的结构式的化合物。将理解,式(I)的化合物可以通过适当选择具有适当取代的试剂经由这些方案来生产。本领域普通技术人员可以容易地选择溶剂、温度、压力和其他反应条件。起始材料是可商购的或由本领域普通技术人员容易地制备。化合物的



成分是如本文中或说明书中其他地方所定义的。

[0288] 如方案1中所示,可以从取代的5-溴吲哚(2)开始来制备式I的化合物。可以由3-乙酰基吲哚(通过还原)或由3-H吲哚(通过烷基化)来制备2。过渡金属催化的2和硼酸酯3的交叉偶联,接着烯烃还原和Boc脱保护,得到4,其然后可以与3,4-二甲氧基苯基硼酸偶联并且脱保护以给出6。6的烷基化或酰化导致产生式I的化合物。

[0289] 方案1

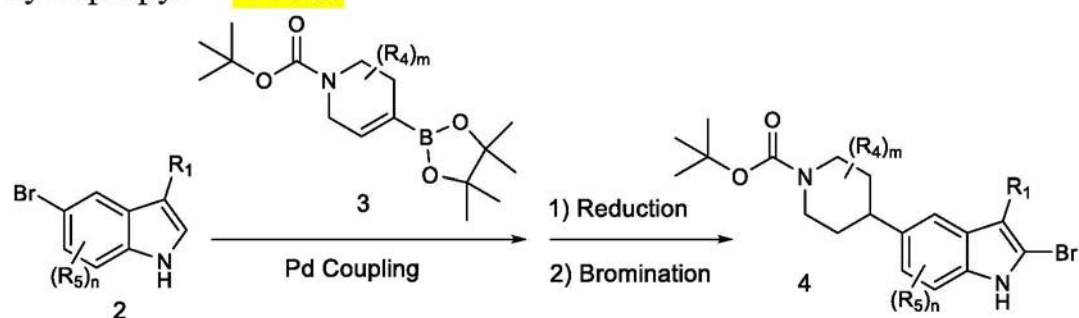


alkyl 烷基

fluoroalkyl 氟烷基

cyclopropyl 环丙基

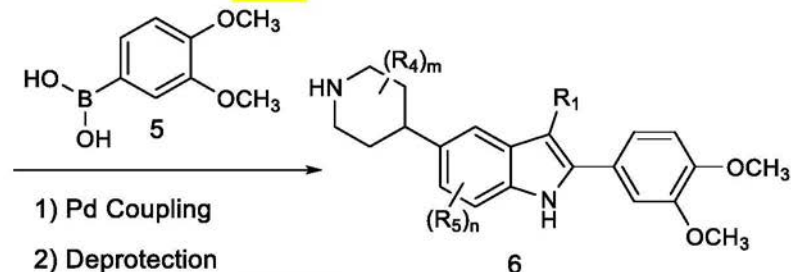
[0290]



Pd coupling Pd偶联

Reduction 还原

Bromination 溴化

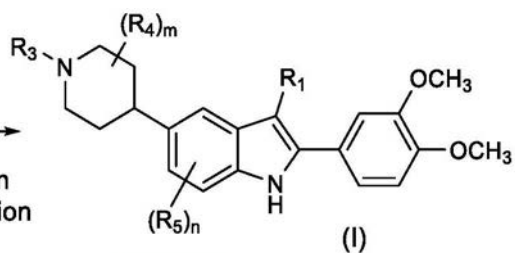


Pd coupling Pd偶联

Deprotection 脱保护



[0291]

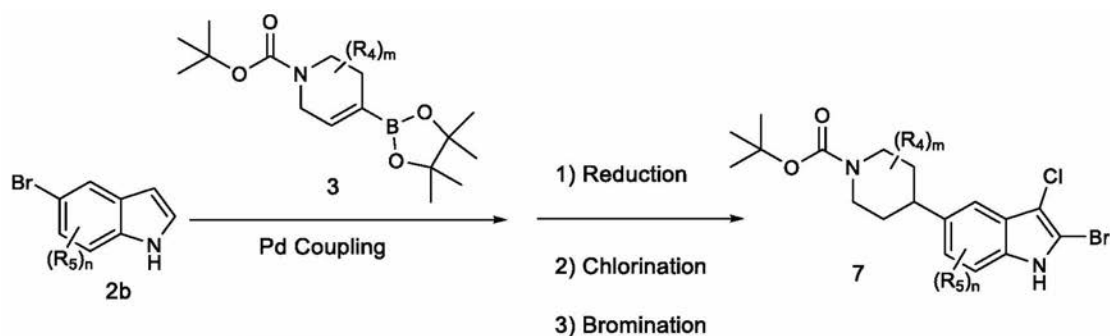
Alkylation  
or acylation

Alkylation 烷基化

Or acylation 或酰化

[0292] 在替代性制备中,可先将溴吲哚2b与硼酸酯3偶联并且还原。氯化选择性地在3-位进行,并且溴化然后提供二卤化化合物7。然后通过上面概述的化学获得目标化合物。

[0293] 方案2



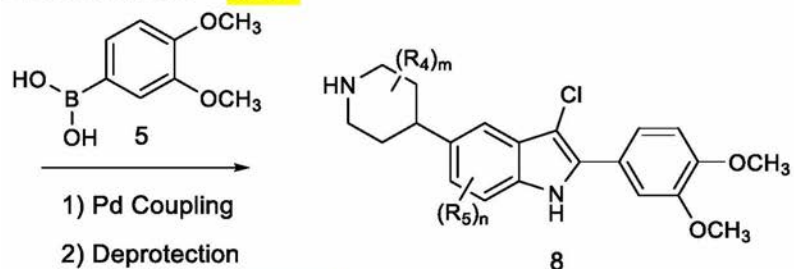
Pdcoupling Pd偶联

Reduction 还原

Chlorination 氯化

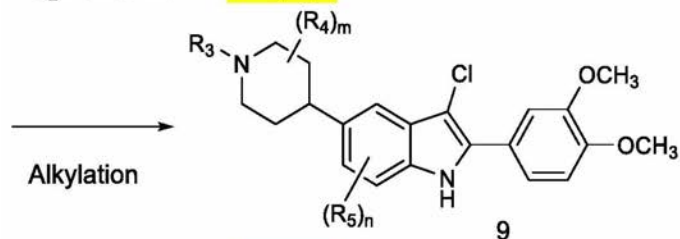
Bromination 溴化

[0294]



Pdcoupling Pd偶联

Deprotection 脱保护

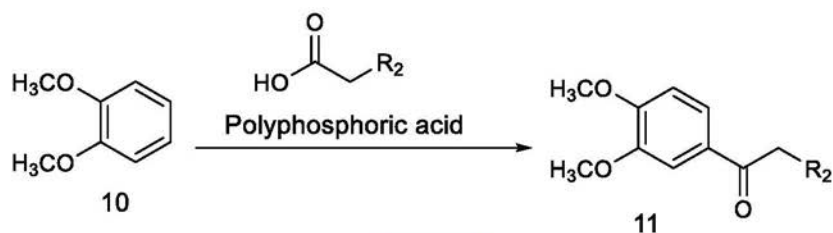


Alkylation

Alkylation 烷基化

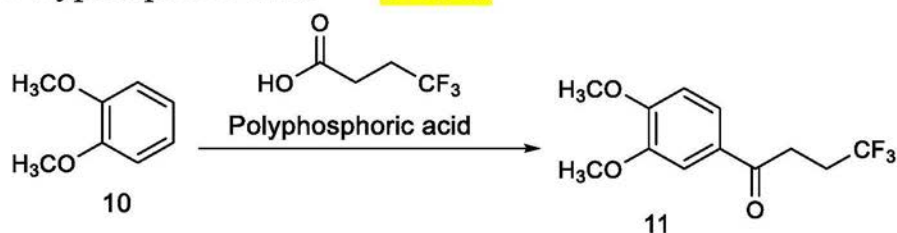
[0295] 目标化合物也可以通过合成吡啶核来获得。1,2-二甲氧基苯的傅克酰基化(Friedel-Crafts acylation)得到酮11,其与(4-溴苯基)肼反应以给出5-溴吡啶12。如上所描述的通过交叉偶联、还原、脱保护、和烷基化或酰基化的阐述产生所希望的产物。

[0296] 方案3



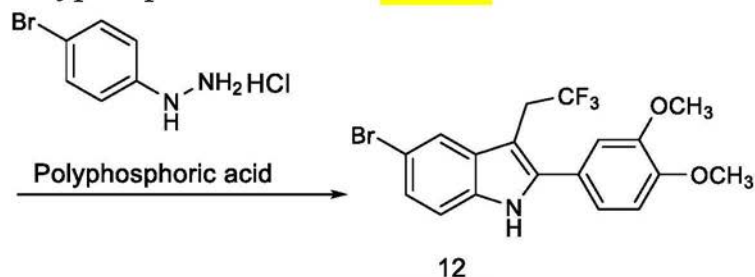
Polyphosphoric acid

多磷酸



Polyphosphoric acid

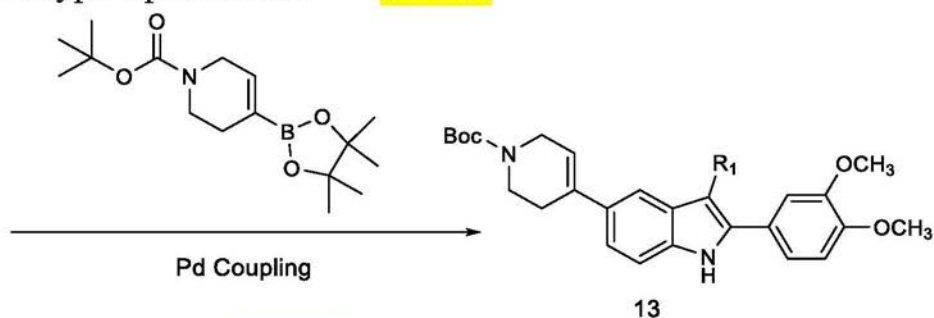
多磷酸



[0297]

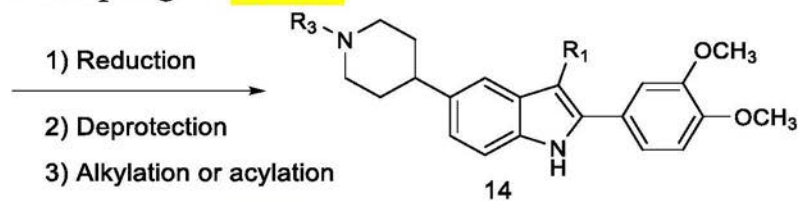
Polyphosphoric acid

多磷酸



Pd coupling

Pd偶联



Reduction

还原

[0298] Deprotection 脱保护  
AlkylationOr acylation 烷基化或酰化

### 实施例

[0299] 式(I)的化合物和用于制备式(I)的化合物的中间体的制备可以使用以下实施例中示出的程序和有关程序来制备。这些实施例中使用的方法和条件,以及在这些实施例中制备的实际化合物并不意在限制,而意在证明如何可以制备式(I)的化合物。当不通过本文所描述的方法制备时,这些实施例中使用的起始材料和试剂通常是可商购的,或者报道在化学文献中,或者可以通过使用化学文献中描述的程序制备。

[0300] 缩写

[0301]	Ac	乙酰基
[0302]	ACN	乙腈
[0303]	AcOH	乙酸
[0304]	anhyd.	无水
[0305]	aq.	水性
[0306]	BH <sub>3</sub> DMS	二甲基硫醚硼
[0307]	Bn	苄基
[0308]	Bu	丁基
[0309]	Boc	叔丁氧基羰基
[0310]	BOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基)-磷
[0311]	CV	柱体积
[0312]	DAST	(二乙氨基)三氟化硫
[0313]	DCE	二氯乙烷
[0314]	DCM	二氯甲烷
[0315]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0316]	DEA	二乙基胺
[0317]	DIPEA	二异丙基乙基胺
[0318]	DMF	二甲基甲酰胺
[0319]	DMSO	二甲基亚砷
[0320]	EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0321]	EtOAc	乙酸乙酯
[0322]	Et	乙基
[0323]	EtOH	乙醇
[0324]	H或H <sub>2</sub>	氢
[0325]	h、hr或hrs	小时
[0326]	HATU	六氟磷酸0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
[0327]	HCTU	六氟磷酸0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
[0328]	hex	己烷

[0329]	i	异
[0330]	IPA	异丙醇
[0331]	HOAc	乙酸
[0332]	HCl	盐酸
[0333]	HPLC	高压液相色谱
[0334]	LC	液相色谱法
[0335]	LCMS	液相色谱质谱
[0336]	M	摩尔
[0337]	mL或ml	毫升
[0338]	mM	毫摩尔
[0339]	Me	甲基
[0340]	MeOH	甲醇
[0341]	MHz	兆赫
[0342]	min.	分钟
[0343]	mins	分钟
[0344]	$M^{+1}$	$(M+H)^+$
[0345]	MS	质谱
[0346]	n或N	正
[0347]	NBS	n-溴琥珀酰亚胺
[0348]	nm	纳米
[0349]	nM	纳摩尔
[0350]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0351]	NMP	N-甲基吡咯烷
[0352]	Pd/C	钯碳
[0353]	$PdCl_2(dppf)_2$	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0354]	$Pd(PPh_3)_4$	四(三苯基膦)合钯
[0355]	Ph	苯基
[0356]	$PPh_3$	三苯基膦
[0357]	Pr	丙基
[0358]	PSI	磅/平方英寸
[0359]	PyBOP	六氟磷酸溴三吡咯烷基磷
[0360]	Ret Time	停留时间
[0361]	sat.	饱和的
[0362]	SFC	超临界流体色谱
[0363]	TEA	三乙胺
[0364]	TFA	三氟乙酸
[0365]	THF	四氢呋喃
[0366]	TsCl	4-甲苯磺酰氯
[0367]	分析和制备型HPLC条件:	

[0368] 方法A1:L3Acquity:柱:(LCMS) BEH C18、2.1×50mm、1.7μm微粒;流动相:(A)水;(B)乙腈;缓冲剂:0.05%TFA;梯度范围:2%-98%B(0至1min) 98%B(至1.5min) 98%-2%B(至1.6min);梯度时间:1.6min;流速:0.8mL/min;分析时间:2.2min;检测:探测器1:在254nm处的UV;探测器2:MS (ESI<sup>+</sup>)。

[0369] 方法B1:L2Aquity (4);柱:(LCMS) BEH C18、2.1×50mm、1.7μm微粒;流动相:(A)水;(B)乙腈;缓冲剂:0.05%TFA;梯度范围:2%-98%B(0至1min) 98%B(至1.5min) 98%-2%B(至1.5min);梯度时间:1.8min;流速:0.8mL/min;分析时间:2.2min;检测:探测器1:在254nm处的UV;探测器2:MS (ESI<sup>+</sup>)。

[0370] 方法C1SCP:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM乙酸铵的水。温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流量:1.11mL/min;检测:在220nm处的UV。

[0371] 方法D1 SCP:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流量:1.11mL/min;检测:在220nm处的UV。

[0372] 方法E1iPAC:柱:Waters Xbridge C18 4.6×50mm 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM乙酸铵的水。温度:50℃;梯度:在1分钟内0-100%B;流量:4mL/min;检测:在220nm处的UV。

[0373] 方法F1iPAC:柱:Waters Acquity BEH C18 2.1×50mm 1.7μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:在2.20分钟内0-100%B;流量:0.800mL/min;检测:在220nm处的UV。

[0374] 方法F1iPAC:柱:Waters Acquity BEH C18 2.1×50mm 1.7μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:在2.20分钟内0-100%B;流量:0.800mL/min;检测:在220nm处的UV。

[0375] Waters Acquity SDS:运行时间:2.20min;注:通用梯度;溶剂选择A:A1;溶剂选择B:B1;低压力限:0psi;高压力限:15000psi;溶剂名称A:100%H<sub>2</sub>O w/0.05%TFA;溶剂名称B:100%ACN w/0.05%TFA;切换1:无变化;切换2:无变化;切换3:无变化;密封件洗涤:5.0min;出图 (Chart Out) 1:系统压力;出图2:%B;系统压力数据通道:是;流速数据通道:否;%A数据通道:否;%B数据通道:否;初级A压力数据通道:否;累积器 (Accumulator) A压力数据通道:否;初级B压力数据通道:否;累积B压力数据通道:否;脱气器压力数据通道:否;梯度时间 (分钟) 流量A%B%曲线率:初始0.800 98.0 2.0;1.00 0.800 2.0 98.0 6;1.50 0.800 2.0 98.0 6;1.60 0.800 98.0 2.0 11;运行事件:是;

[0376] (A):柱-Ascentis Express C18 (50×2.1mm-2.7μm) 流动相 (Mphase) A:在水中的10mM NH<sub>4</sub>COOH:ACN (98:02);流动相B:在水中的10mM NH<sub>4</sub>COOH:ACN (02:98), 梯度:在3分钟内0-100%B, 流量=1mL/min。

[0377] (B):Waters Acquity BEH C18 (2.1×50mm) 1.7微米;缓冲剂:5mM乙酸铵, pH 5, 用HCOOH调节, 溶剂A:缓冲剂:ACN (95:5), 溶剂B:缓冲剂:ACN (5:95), 方法:%B:0min-5%:1.1min-95%:1.7min-95%, 流量:0.8mL/min。

[0378] (C):柱-Ascentis Express C18 (50×2.1mm-2.7μm) 流动相A:在水中的0.1% HCOOH;流动相B:ACN。温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100%B;流速:1.0mL/min。

[0379] (D):Kinetex XB-C18 (75×3mm) 2.6微米;溶剂A:在水中的10mM甲酸铵:乙腈 (98:02);流动相B:在水中的10mM甲酸铵:乙腈 (02:98);温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100%B;流速:1.1mL/min;检测:在220nm处的UV。

[0380] (E):柱:Ascentis Express C18 (50×2.1) mm, 2.7μm;流动相A:5:95乙腈:具有10mM NH<sub>4</sub>OAc的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM NH<sub>4</sub>OAc的水;温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100%B;流量:1.1ml/min。

[0381] (F):柱:Ascentis Express C18 (50×2.1) mm, 2.7μm;流动相A:5:95乙腈:具有0.1% TFA的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1% TFA的水;温度:50℃;梯度:在3分钟内0-100%B;流量:1.1ml/min。

[0382] (G):柱:Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1×50mm), 1.7微米;溶剂A=100%水, 具有0.05% TFA;溶剂B=100%乙腈, 具有0.05% TFA;梯度=在1分钟内2-98%B, 然后在98%B下保持0.5分钟;流速:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。

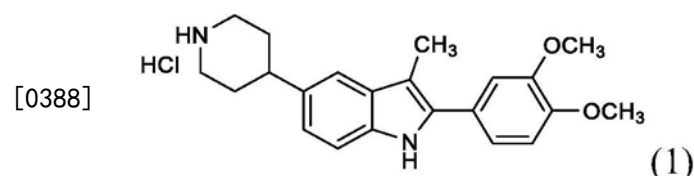
[0383] (H):柱:Acentis Express C18 (50×2.1mm), 1.7μm, Acentis C8NH<sub>4</sub>COOH 5min。M, 流动相A:-10mM甲酸铵:ACN (98:2), 流动相B:-10mM甲酸铵:ACN (2:98), 流量:1ml/min。

[0384] (I) 柱:Sunfire C18 (4.6×150) mm, 3.5μm;流动相A:5:95乙腈:具有0.05% TFA的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.05% TFA的水;温度:50℃;梯度:在12分钟内10-100%B;流量:1ml/min。

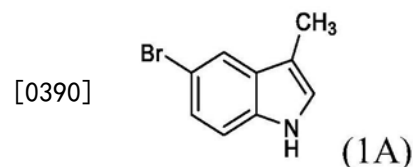
[0385] (J) 柱:Sunfire C18 (4.6×150) mm, 3.5μm;流动相A:5:95乙腈:具有0.05% TFA的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.05% TFA的水;温度:50℃;梯度:在25分钟内10-100%B;流量:1ml/min。

[0386] 实施例1

[0387] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐



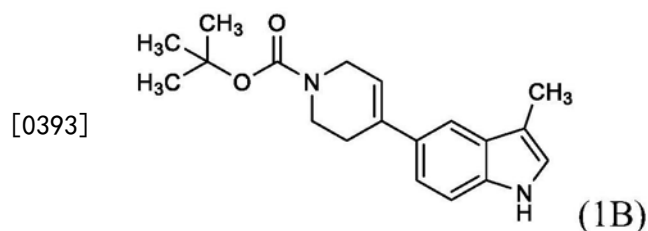
[0389] 中间体1A:5-溴-3-甲基-1H-吡啶



[0391] 经30min将5-溴-1H-吡啶-3-甲醛 (13.12g, 58.6mmol) 在THF (100mL) 中的溶液添加到LiAlH<sub>4</sub> (4.89g, 129mmol) 在THF (100mL) 中的回流混合物中 (安装在双颈烧瓶上的回流冷凝器)。将反应混合物回流8小时, 冷却至室温并且用乙醚 (约50mL) 处理。将反应混合物用1N HCl酸化至约pH 3, 同时在冰浴中冷却。将反应混合物用乙酸乙酯 (125mL) 稀释, 倒入分液漏斗中, 并且用水 (2×50mL) 和饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且过滤。将滤液在真空中浓缩, 以给出粗产物。将粗产物溶解于少量DCM中, 并且充填到ISCO硅胶

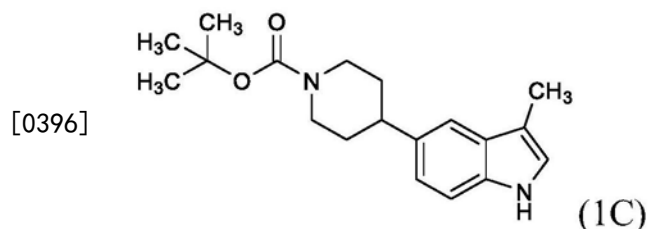
(80g)柱中,使用0-50%乙酸乙酯/庚烷的梯度经15分钟将其洗脱。将合并的级分浓缩,以给出5-溴-3-甲基-1H-吡啶(5.5g,产率44.7%)。LC停留时间1.0min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 210/212(M-H)。

[0392] 中间体1B:4-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



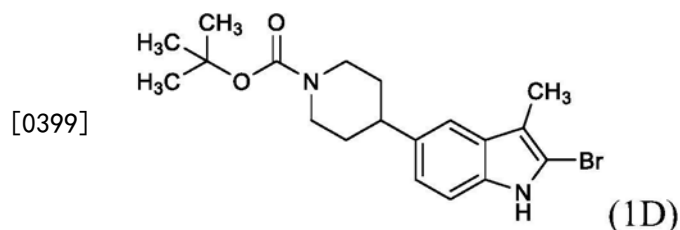
[0394] 向在40ml反应小瓶中的5-溴-3-甲基-1H-吡啶(0.417g,1.985mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.041g,0.050mmol)、和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.675g,2.183mmol)的混合物中添加THF(10mL)接着添加3M磷酸三钾水溶液(1.985mL,5.95mmol)。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该小瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将小瓶在75℃下加热18小时。将反应混合物冷却至室温并且用乙酸乙酯(125mL)稀释。将混合物倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物溶解于少量DCM中,并且充填到ISCO硅胶(24g)柱中,使用0-50%乙酸乙酯/庚烷的梯度经20分钟将其洗脱。将合并的级分浓缩,以给出4-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.510g,82%产率),为褐色油。LC停留时间1.10min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:313(M-H)。

[0395] 中间体1C:4-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



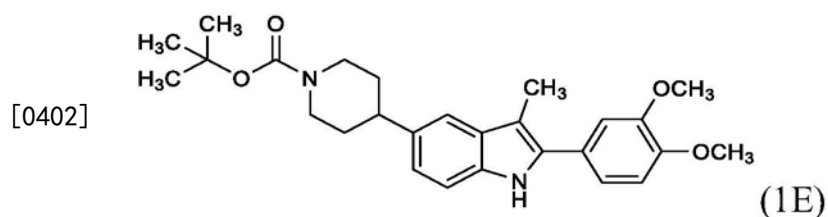
[0397] 向250ml圆底烧瓶中添加4-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.300g,4.16mmol)和乙酸乙酯(20mL)。将烧瓶用氮气吹扫,并且添加Pd/C(0.325g,0.305mmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液在真空中浓缩。收集4-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.10g,88%产率),为灰白色固体。LC停留时间1.15min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:315(M-H)。

[0398] 中间体1D:4-(2-溴-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0400] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(3-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.100g, 3.50mmol)和DCE(20mL)。将NBS(0.560g, 3.15mmol)溶解于15ml DCE,并且经15分钟的时间段通过加料漏斗滴加到反应中。此添加之后,将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后用10%亚硫酸钠水溶液(1.0ml)将反应淬灭。将混合物用DCM(100mL)稀释,倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)并且然后用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物溶解于少量DCM中,并且充填到ISCO硅胶柱(40g)中,将其用0%-50%EtOAc/己烷经30分钟梯度洗脱,以给出4-(2-溴-3-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.05g、76%产率),为白色固体。LC停留时间1.16min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:337/339(M-H)。

[0401] 中间体1E:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0403] 在40ml反应小瓶中,取4-(2-溴-3-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.16g, 2.94mmol)到THF(10mL)中,并且添加(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.589g, 3.24mmol, PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.156g, 0.191mmol)、和3M磷酸氢二钾溶液(2.94mL, 8.82mmol),并且将混合物用特氟隆衬里的帽密封,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物设置在65℃下加热1小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物溶解于少量DCM中并且充填到ISCO硅胶柱(40g)中,将其用0-50%EtOAc/己烷经30分钟梯度洗脱,以给出4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.996g、75%产率)。LC停留时间1.16min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:451(M-H)。

[0404] 实施例1:

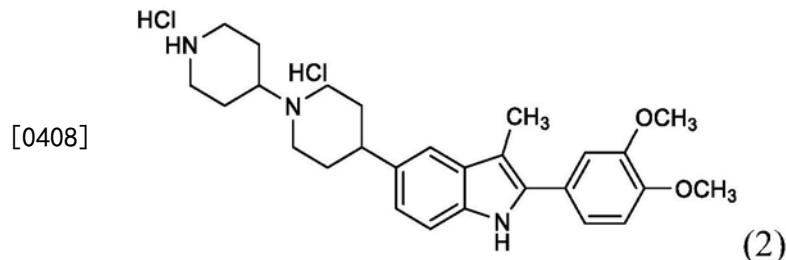
[0405] 向40ml反应小瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.21g, 2.77mmol)接着添加DCM(5ml)和4M HCl/二噁烷(1.70mL, 6.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,然后在氮气流下浓缩至干,以给出2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚, HCl(0.973g, 91%产率)。LC停留时间0.71min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:351(M-H)。用制备型LC-MS使用以下条件进行进一步纯化(10.0mg):柱:Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保



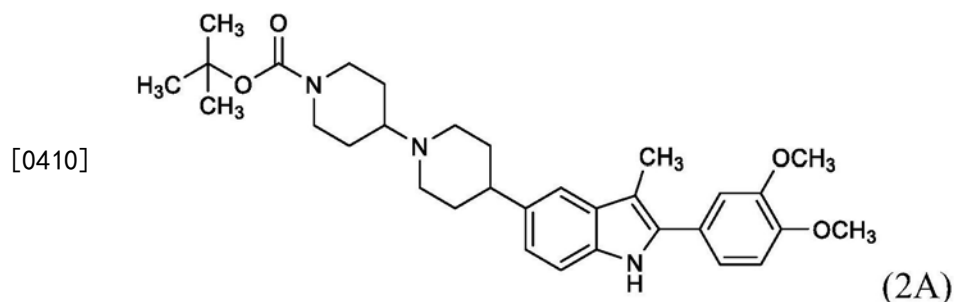
持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并,并且通过离心蒸发干燥,以给出2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(5.7mg,57%)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度:LC停留时间1.18min[C1]。MS (E+) m/z:351 (M+H);LC停留时间=1.18min[D1]。MS (E+) m/z:351 (M+H)。

[0406] 实施例2

[0407] 5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶二盐酸盐



[0409] 中间体2A:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-甲酸叔丁酯



[0411] 向40ml反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶, HCl (0.612g, 1.358mmol) 和DCM (5mL)。添加TEA (0.947mL, 6.79mmol), 接着添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.406g, 2.037mmol) 和乙酸 (0.078mL, 1.358mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟, 并且添加氰基硼氢化钠 (0.256g, 4.07mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时, 用水和DCM稀释, 并且将内容物转移至分液漏斗。分离各层, 并且将有机物用饱和氯化钠溶液洗涤。将有机物收集, 经无水硫酸钠干燥, 并且浓缩成微棕色残余物。将残余物用DCM (1mL) 稀释并且充填到ISCO硅胶柱 (12g), 将其用0-20% MeOH/DCM洗脱。将合并的级分浓缩之后, 收集4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (0.72g, 100%产率), 为褐色固体。LC停留时间0.85min[方法A1]。MS (E-) m/z:534 (M-H)。

[0412] 实施例2:

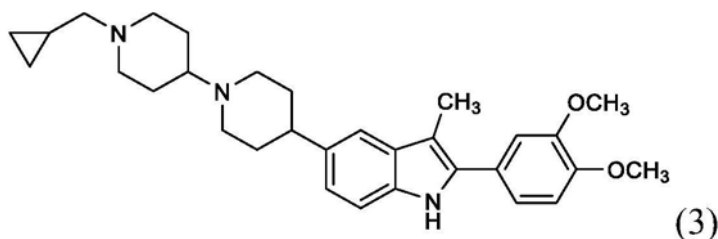
[0413] 向40ml反应小瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,4'-二哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (0.700g, 1.312mmol), 接着添加DCM (5mL) 和4M HCl/二噁烷 (3.28mL, 13.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60分钟, 然后在氮气流下浓缩至干。将残余物吸纳于DMF (1mL) 中, 并且将固体通过0.45微米注射器过滤器过滤, 并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒; 流动相A: 5:95乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 梯度: 在15分钟内0-100%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流量: 20mL/min。将含有希望的产物的级分合

并并且通过离心蒸发干燥,得到5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶,双三氟乙酸(0.515g,78%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.18min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:434(M-H)。(2)LC停留时间=1.04min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:434(M-H)。

[0414] 实施例3

[0415] 5-(1'-(环丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶

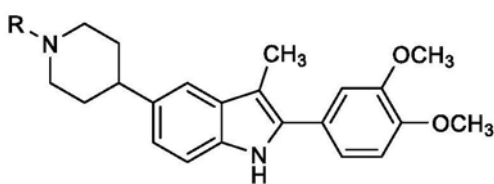
[0416]



[0417] 向2打兰反应小瓶中添加5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶二盐酸盐(0.015g,0.030mmol)、DCE、TEA(0.025ml,0.178mmol)、环丙烷甲醛(4.15mg,0.059mmol)和乙酸(1.695μl,0.030mmol)。15分钟后在搅拌下添加氰基硼氢化钠(7.44mg,0.118mmol)。允许在50℃下加热反应混合物持续1小时。用MeOH(0.1ml)将反应淬灭,并且浓缩至干。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。5-(1'-(环丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶二盐酸盐(0.045g,30%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.11min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:488(M-H)。(2)LC停留时间=1.35min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:488(M-H)。

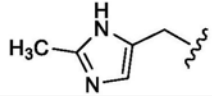

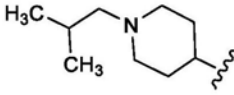

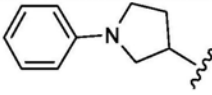
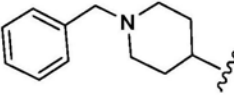
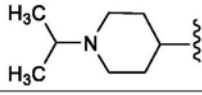
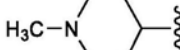
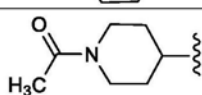
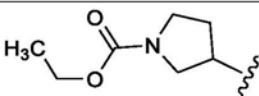
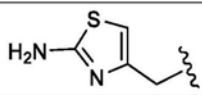
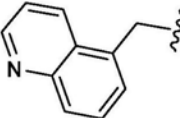
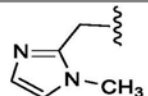
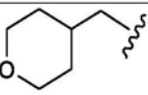
[0418] 根据实施例2的通用程序使用2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶,HC1作为起始中间体来制备以下实施例。

[0419]

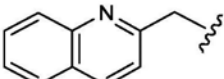
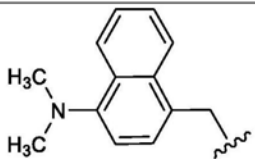
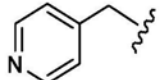
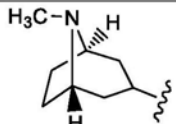
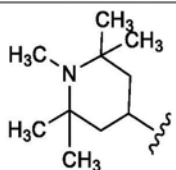
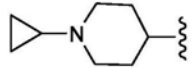
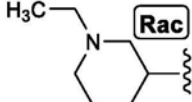
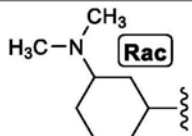
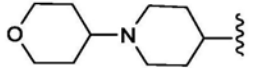
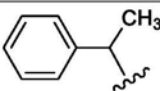
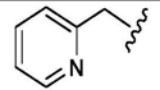
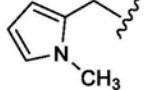
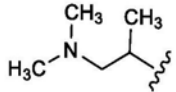
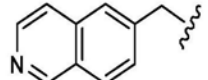


[0420] 表1

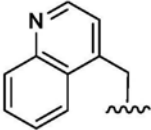
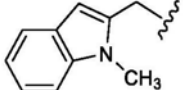
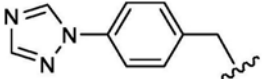
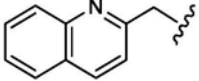
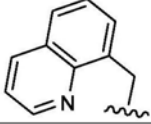
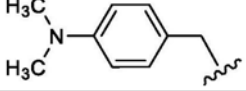
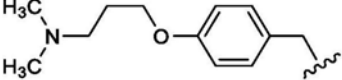
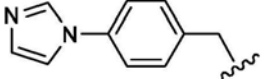
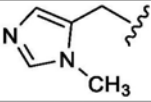
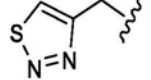
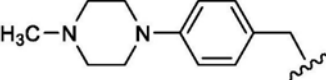
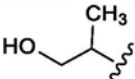
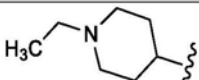
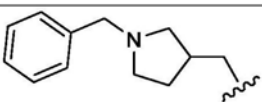
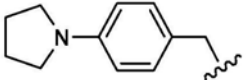
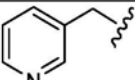
[0421]

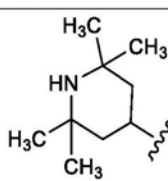
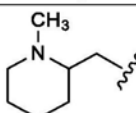
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
4		445.2	1.18	B
5		408.2	1.18	B
6		490.3	1.25	B
7		406.4	1.35	A
8		496.3	2.29	A
9		524.3	1.76	A
10		476.3	1.41	A
11		448.3	1.33	A
12		476.3	1.32	A
13		492.2	1.47	B
14		463.3	1.43	A
15		492.2	1.28	B
16		445.2	1.59	A
17		449.5	1.4	

[0422]

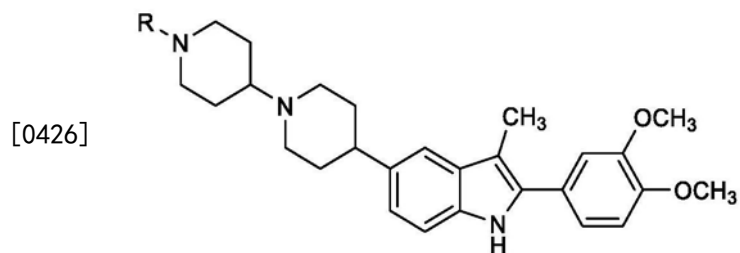
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
18		493.3	2.18	A
19		534.4	1.58	B
20		442.3	1.92	A
21		474.0	1.06	B1
22		504	1.11	B1
23		474	1.08	B1
24		462	1.19	B1
25		476	1.11	B1
26		518.4	1.45	A
27		457.3	1.31	B
28		442.3	1.41	B
29		444.3	1.53	B
30		436.4	1.68	A
31		492.3	2.06	A

[0423]

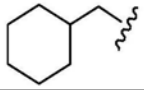
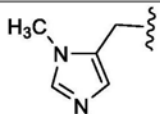
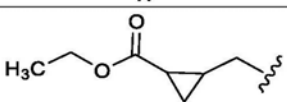
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
32		492.3	2.41	A
33		494.3	2.62	A
34		508.3	1.91	A
35		492.3	1.68	B
36		492.3	1.69	A
37		484.4	1.36	B
38		542.4	1.47	A
39		507.4	1.12	B
40		445.4	1.08	B
41		449.3	1.9	A
42		539.4	1.56	A
43		409.3	1.23	A
44		462.4	1.1	B
45		510.4	1.29	B
46		510.4	1.83	B
47		442.3	1.15	B

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
[0424] 48		490	0.67	A1
49		462	1.01	D1


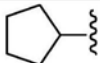

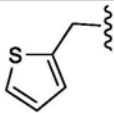
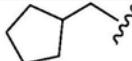
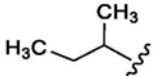
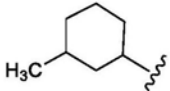
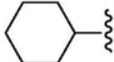
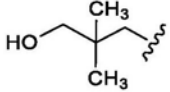
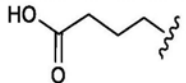
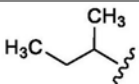
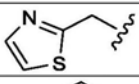
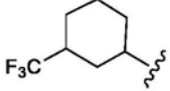
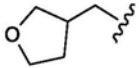
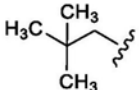
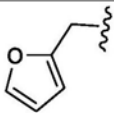
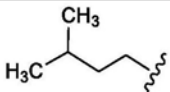
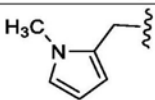
[0425] 根据实施例3的通用程序使用5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯二盐酸盐作为起始中间体来制备以下实施例。

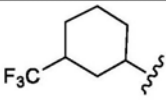

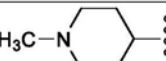


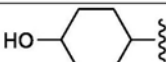


[0427] 表2

实施例 编号	R	M+1	RT 方法	方法
50	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	530.4	1.18	B
51	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	504.4	1.23	B
52	-CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	508.4	1.06	B
53	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	522.4	1.19	B
54	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	518.3	1.35	B
[0428] 55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	504.4	1.26	B
56	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	506.4	1.42	A
57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub>	520.4	1.11	B
58		530.5	1.31	B
59		528.4	1.4	A
60		560.4	1.23	B

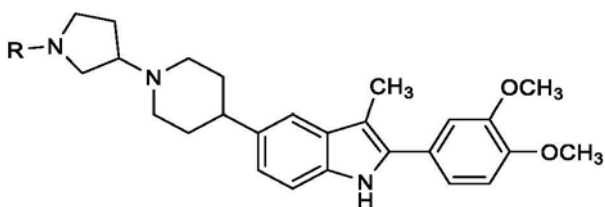
[0429]

实施例 编号	R	M+1	RT 方法	方法
61		488.4	1.1	B
62		502.4	1.18	B
63		476.4	1.59	A
64		530.4	1.21	B
65		516.3	1.74	A
66		494.4	1.08	B
67		530.4	1.22	B
68		516.4	1.22	B
69		520.4	1.14	B
70		520.4	1.11	B
71		490.4	1.16	B
72		531.3	1.57	A
73		584.4	1.97	A
74		518.4	1.11	B
75		504.4	2.1	A
76		514.4	1.17	B
77		504.4	1.83	A
78		527.4	1.21	B

实施例 编号	R	M+1	RT 方法	方法
79		584.5	2.13	A
80		530.4	1.23	B
81		531.4	0.97	B
82		490.4	1.13	B
83		490	1.20	D1
84		532.4	1.06	B

[0430]

[0431]

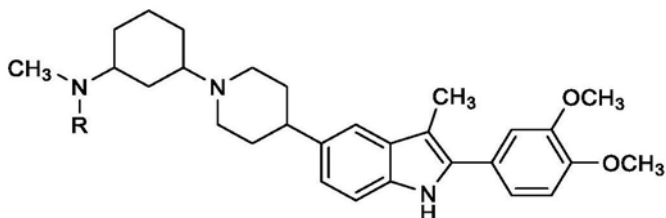


[0432] 表3

实施例 编号	R	M+1	RT 方法	方法
85	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	476	1.16	D1

[0433]

[0434]

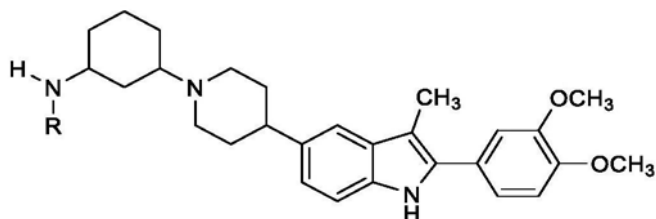


[0435] 表4

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
89	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	518	1.21	D1

[0436]

[0437]

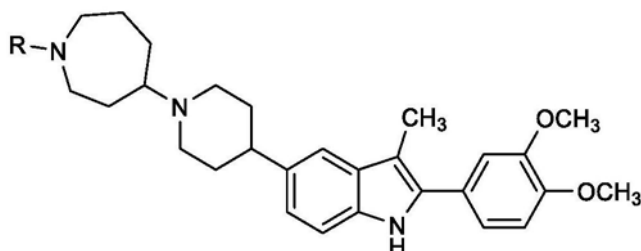


[0438] 表5



实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
90	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	504	1.20	D1

[0440]

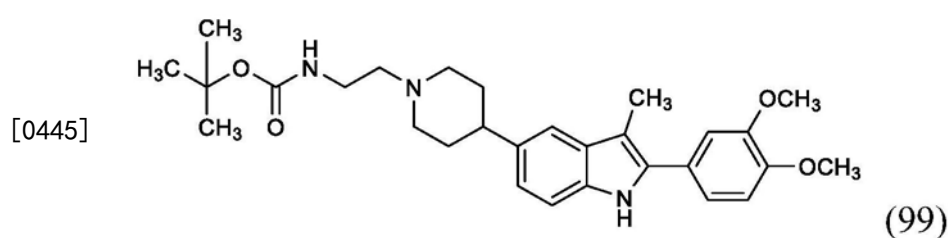


[0441] 表6

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
91	-CH <sub>3</sub>	462	1.05	D1
92	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	490	1.08	D1
93		516	1.15	D1
94		502	1.12	D1
95		504	1.13	D1
96		504	1.05	D1
97	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	476	1.02	D1

[0443] 实施例99

[0444] (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

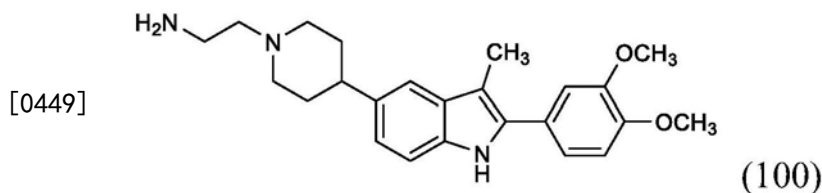


[0446] 根据实施例98的通用程序使用(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯作为起始材料制备(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:WatersXBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在25分钟内25-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(0.078g,75%产率)。使用两次分

析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.88min[C1]。MS ( $E^-$ ) m/z: 494 (M-H)。(2) LC停留时间=1.60min[D1]。MS ( $E^-$ ) m/z: 494 (M-H)。

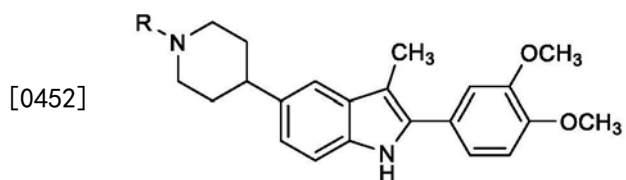
[0447] 实施例100

[0448] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-胺

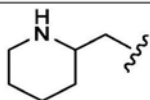
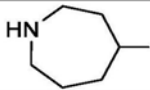
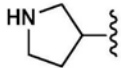
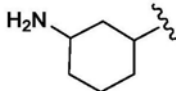
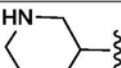
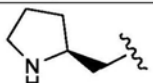
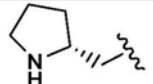


[0450] 向2打兰反应小瓶中添加(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.070g, 0.142mmol)接着添加DCM(0.5ml)和4M HCl/二噁烷(0.355mL, 1.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,然后在氮气流下浓缩至干。将残余物吸纳于DMF(1mL)中,并且将固体通过0.45微米注射器过滤器过滤,并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM乙酸铵的水;梯度:在15分钟内0%-100%B,然后在100%B下保持0分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙胺(0.0055g, 9.5%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.39min[C1]。MS ( $E^-$ ) m/z: 394 (M-H)。(2) LC停留时间=1.08min[D1]。MS ( $E^-$ ) m/z: 394 (M-H)。

[0451] 根据实施例98的通用程序使用4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶盐酸盐作为起始中间体制备以下实施例。

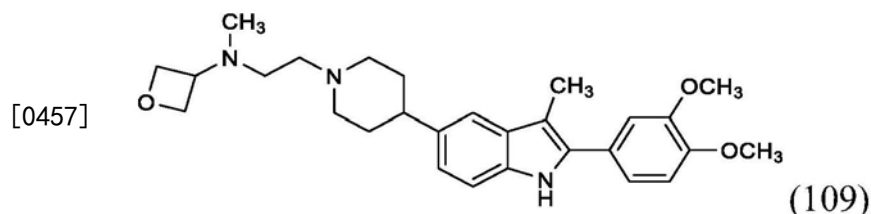


[0453] 表7

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
101		448.2	1.69	A
102	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> )	422.3	1.14	A
103		448	1.06	D1
104		420	1.04	D1
105		448	1.06	D1
106		434	1.00	D1
107		434	1.01	D1
108		434	0.99	D1

[0455] 实施例109

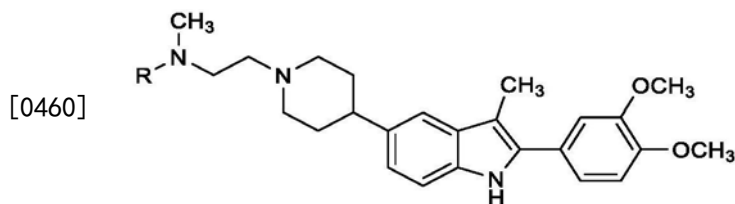
[0456] N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺



[0458] 向2打兰小瓶中添加2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二盐酸盐(0.018g,0.037mmol)、DMF(1mL)、TEA(0.026mL,0.187mmol)、氧杂环丁烷-3-酮(4.05mg,0.056mmol)和乙酸(2.145μl,0.037mmol)并且以所述顺序进行。向其中添加氰基硼氢化钠(7.06mg,0.112mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌30分钟。反应完成后,将反应混合物用MeOH稀释,并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)-N-甲基氧杂环丁烷-3-胺二氟乙酸(0.0079g,44%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.00min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:464(M-H)。(2)LC停留时间=1.00min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:464(M-H)。

[0459] 根据实施例109的通用程序使用2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-

5-基) 哌啶-1-基) -N-甲基乙胺二盐酸盐作为起始中间体制备以下实施例。

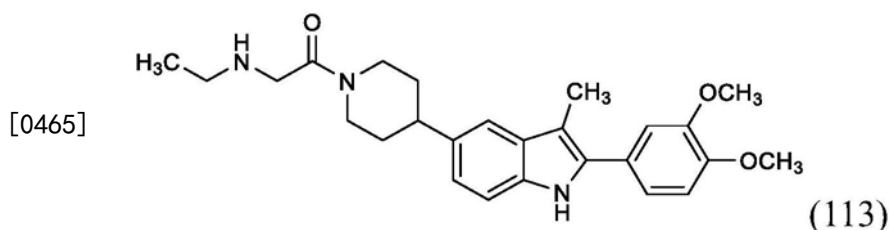


[0461] 表8

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT方法	方法
[0462] 110	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	464	1.16	D1
111	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	436	1.05	D1
112		462	1.14	D1

[0463] 实施例113

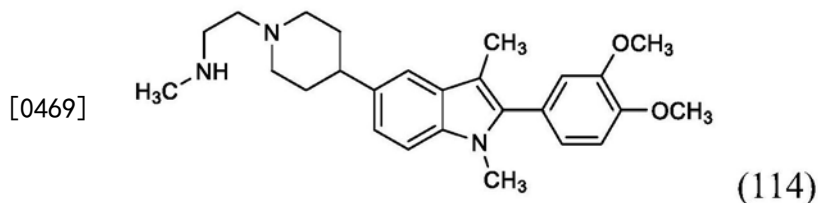
[0464] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基氨基)乙-1-酮



[0466] 向2打兰反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯盐酸盐(0.020g,0.052mmol)和THF(5mL)。向其中添加TEA(0.018mL,0.129mmol),接着添加2-((叔丁氧基羰基)(乙基)氨基)乙酸(0.016g,0.078mmol)、HCTU(0.064g,0.155mmol)和DMAP(0.032g,0.258mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩,用水和乙酸乙酯稀释,并且分离各层。将有机物用饱和NaCl溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩。将残余物用1ml DCM和1ml TFA稀释,并且搅拌15分钟。将反应混合物浓缩,用1ml DMSO稀释,并且通过0.45微米注射器过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基氨基)乙酮三氟乙酸(0.0112g,45%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.42min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:436(M-H)。(2)LC停留时间=1.36min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:436(M-H)。

[0467] 实施例114

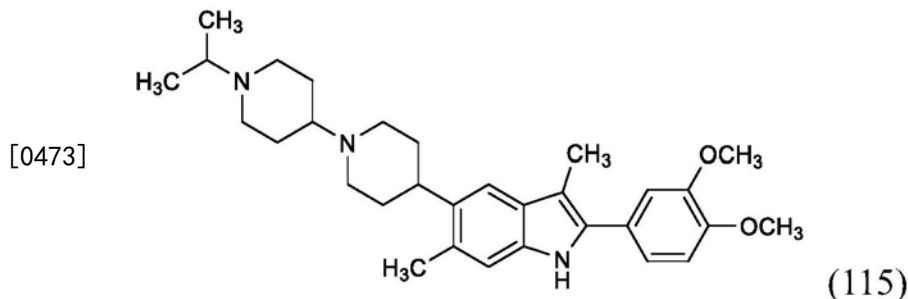
[0468] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺



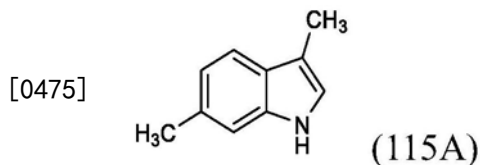
[0470] 向2打兰小瓶中添加(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.055g, 0.108mmol)、DMF(1ml)和0℃的NaH(6.50mg, 0.271mmol)。在氮气氛下,允许形成阴离子并且在0℃下经20分钟平衡。向其中添加甲基碘(0.020ml, 0.325mmol),并且允许反应混合物温热反应至室温,并且搅拌1小时。用水将反应小心地淬灭,并且在氮气流下将混合物浓缩至干。向残余物中添加DCM(1ml)和TFA(0.5ml)。将反应容器加盖,并且将反应混合物搅拌30分钟,接着在氮气流下除去挥发物。将残余物用1ml DMF稀释。将固体过滤掉并且将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×250mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM乙酸铵的水;梯度:在30分钟内0-60%B,然后在100%B下保持6分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(0.0246g, 52%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.57min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 422(M-H)。(2)LC停留时间=1.25min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 422(M-H)。

[0471] 实施例115

[0472] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3,6-二甲基-1H-吡啶-二-三氟乙酸



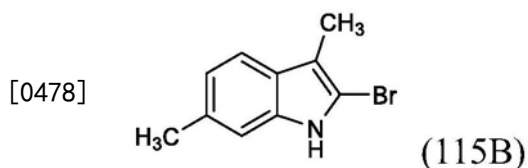
[0474] 中间体115A:3,6-二甲基-1H-吡啶



[0476] 经30min将6-甲基-1H-吡啶-3-甲醛(4.00g, 25.1mmol)在THF(50mL)中的溶液添加到LiAlH<sub>4</sub>(2.098g, 55.3mmol)在THF(50mL)中的回流混合物中(安装在双颈烧瓶上的回流冷凝器)。将反应混合物回流8小时,冷却至室温并且用醚(约50mL)处理。将反应混合物用1N HCl酸化至约pH 3,同时在冰浴中冷却。将反应混合物用EtOAc(125mL)稀释,倒入分液漏斗并且用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物溶解于少量DCM中,并且充填到ISCO硅胶80G柱中,将其用0%-50%乙酸乙酯/庚烷经25min梯度洗脱,以给出3,6-二甲基-1H-吡啶(2.6g,

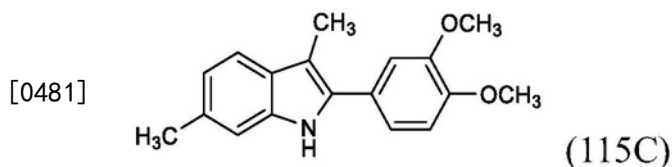
71.3%产率)。LC停留时间0.96min[1A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:146 (M-H)。

[0477] 中间体115B:2-溴-3,6-二甲基-1H-吡咯



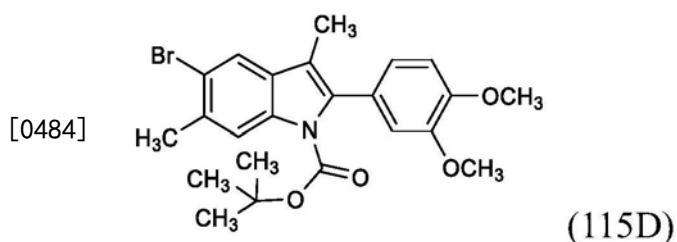
[0479] 向100ml圆底烧瓶中添加3,6-二甲基-1H-吡咯 (1.000g, 6.89mmol) 和DCM (20mL)。将NBS (1.164g, 6.54mmol) 溶解于5ml DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应中。将反应应用5ml 10%亚硫酸钠溶液淬灭。将混合物用DCM (50ml) 稀释。将烧瓶中的内容物转移至分液漏斗,并且分离各层。将有机物用水、然后盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物吸纳于最少量DCM中,并且充填到24G ISCO柱中,将其使用0-50%乙酸乙酯/庚烷经15分钟洗脱。在将级分浓缩之后,收集2-溴-3,6-二甲基-1H-吡咯,为白色泡沫 (1.3g, 84%产率)。

[0480] 中间体115C:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯



[0482] 在2打兰反应小瓶中,取2-溴-3,6-二甲基-1H-吡咯 (0.737g, 3.29mmol) 到THF (7mL) 中,并且向其中添加 (3,4-二甲氧基苯基) 硼酸 (0.628g, 3.45mmol)、PdCl<sub>2</sub> (dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物 (0.067g, 0.082mmol)、和3M磷酸三钾溶液 (3.29mL, 9.87mmol)。将混合物加盖,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在50℃下加热1小时。将混合物在真空中浓缩,并且将粗残余物用1ml DCM稀释,并且充填到24G ISCO柱中,将其使用0-50%乙酸乙酯/己烷经15分钟梯度洗脱。在将级分浓缩之后,收集2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯,为白色固体 (0.425g, 46%产率)。LC停留时间1.07min[1A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:282 (M-H)。

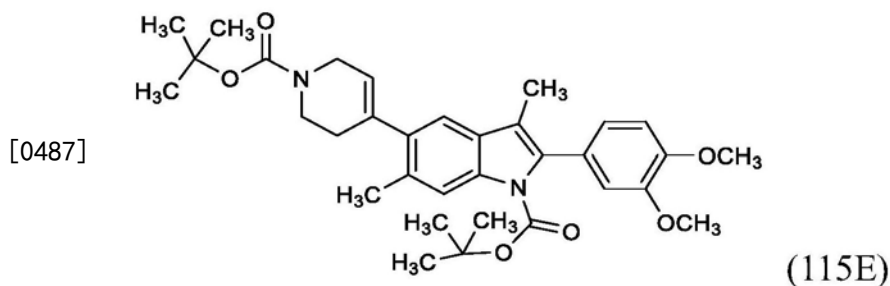
[0483] 中间体115D:5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯



[0485] 向100ml圆底烧瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡咯 (0.200g, 0.711mmol)、THF (5ml)、DMAP晶体和boc-酸酐 (0.186g, 0.853mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用乙酸乙酯和稀1N HCl稀释。将烧瓶中的内容物转移至分液漏斗,并且分离各层。将有机物用水、然后盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。向其中添加DCM (3mL) 和NBS (0.120g, 0.675mmol) (将NBS溶解于2ml DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应中)。将反应应用5ml 10%亚硫酸钠溶液淬灭,并且用DCM (50ml) 稀释。将烧瓶中的内容物转移至分液漏斗,并且分离各层。将有机物用水、然后盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物吸纳于最少量DCM中,并且充填到24G ISCO柱中,将其使用0-

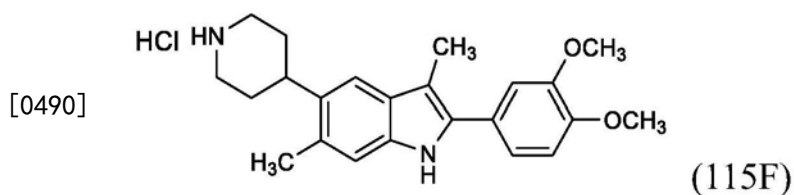
50%乙酸乙酯/庚烷经15分钟洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.05g,15.28%产率)。LC停留时间1.16min[1A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :461 (M-H)。

[0486] 中间体115E:5-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0488] 向在40ml反应小瓶中的5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡啶-1-甲酸(0.648g,1.799mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.037g,0.045mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.584g,1.889mmol)的混合物中添加THF(35mL)接着添加3M磷酸三钾水溶液(1.799mL,5.40mmol)。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该小瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将小瓶在75℃下加热18小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗并且用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物(0.070g、10%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.84(s,1H),7.23-7.15(m,3H),7.13-7.06(m,2H),5.76(s,1H),3.86(s,3H),3.82-3.80(m,3H),3.64-3.59(m,4H),1.80-1.73(m,2H),1.50(s,3H),1.46(s,9H),1.44(s,3H)。

[0489] 中间体115F:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐



[0491] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.070g,0.151mmol)和乙酸乙酯(5mL)。将烧瓶用氮气吹扫,并且添加Pd/C(8.05mg,7.57μmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液浓缩。向其中添加4M在1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(1.892mL,7.57mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后在氮气流下浓缩至干,以给出产物(0.05g,15.28%产率)。LC停留时间0.73min[1A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :365 (M-H)。

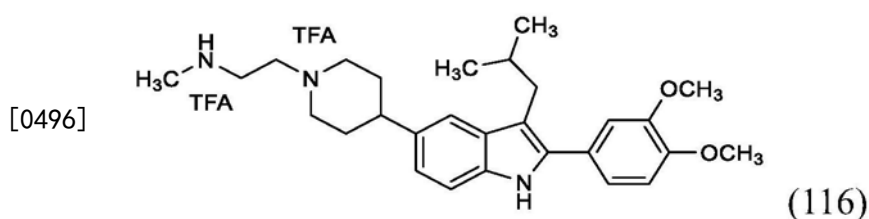
[0492] 实施例115:

[0493] 向2打兰小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(0.030g,0.075mmol)和DMF(1mL)。向其中添加TEA(0.052mL,0.374mmol)和1-异丙

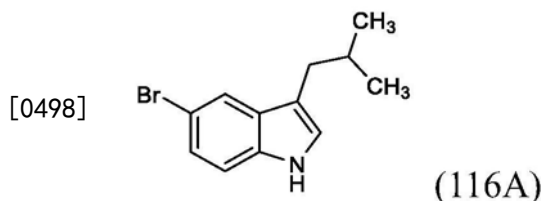
基哌啶-4-酮(10.57mg,0.075mmol)和1滴乙酸。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且添加氰基硼氢化钠(0.014g,0.224mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应用水淬灭,浓缩成残余物并且用1ml DMSO稀释。将固体过滤,将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3,6-二甲基-1H-吡啶-二-三氟乙酸(0.0065g,17%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.42min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:490(M-H)。(2)LC停留时间=1.05min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:490(M-H)。

[0494] 实施例116

[0495] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基氨基)乙酮三氟乙酸

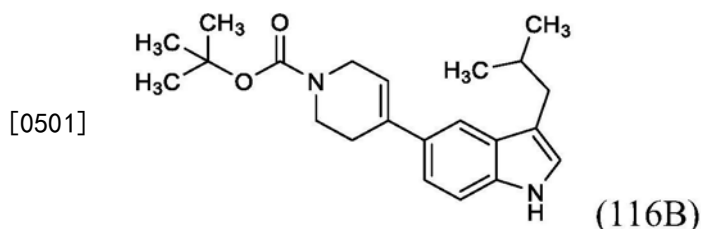


[0497] 中间体116A:5-溴-3-异丁基-1H-吡啶



[0499] 向2打兰小瓶中添加5-溴-1H-吡啶(0.257g,1.311mmol)、Shvo催化剂(0.014g,0.013mmol)、碳酸钾(9.06mg,0.066mmol)和二异丁基胺(0.458ml,2.62mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续48小时。将反应混合物在氮气流下浓缩。将所得残余物用DCM稀释,并且充填到12GISC0柱中,将其用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集产物,为微黄色油(0.068g,21%)。LC停留时间=1.15min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:253(M-H)。

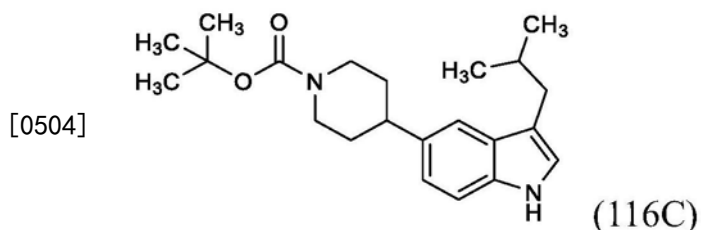
[0500] 中间体116B:4-(3-异丁基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0502] 根据描述于中间体1B中针对4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的通用程序使用5-溴-3-异丁基-1H-吡啶作为起始中间体制备4-(3-异丁基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.080g,84%产率)。LC停留时间1.19min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:355(M-H)。

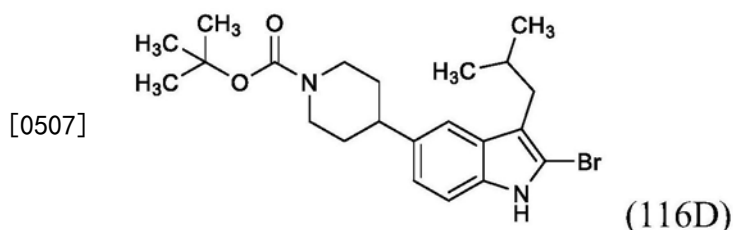


[0503] 中间体116C:4-(3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



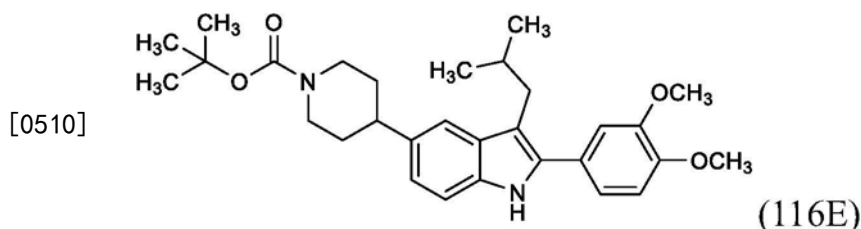
[0505] 根据描述于中间体1C中针对4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的通用程序使用4-(3-异丁基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备4-(3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.072g,97%)。LC停留时间1.20min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:357(M-H)。

[0506] 中间体116D:4-(2-溴-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



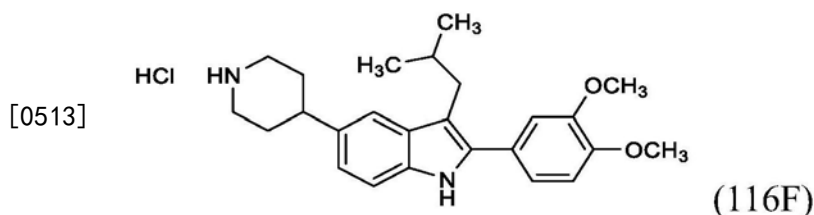
[0508] 根据描述于中间体1D针对4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的通用程序使用4-(3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备4-(2-溴-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.020g,20%产率)。LC停留时间1.26min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:435/437(M-H)。

[0509] 中间体116E:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0511] 根据描述于中间体1E中针对4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的通用程序使用4-(2-溴-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LC停留时间1.24min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:493(M-H)。

[0512] 中间体116F:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐



[0514] 根据描述于中间体1F中针对4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-

基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的通用程序使用4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶, HCl (0.031g, 100%产率)。LC停留时间0.9min[方法A1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 393 (M-H)。

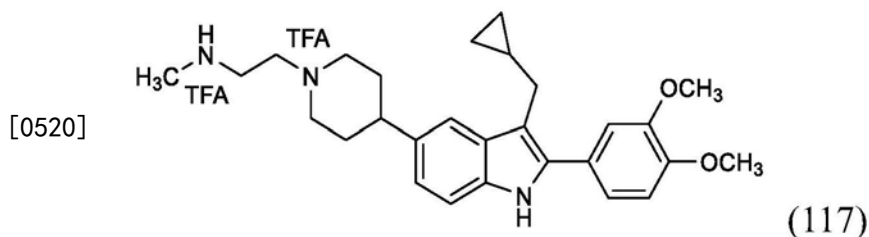
[0515] 实施例116:

[0516] 根据描述于实施例98中针对2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二盐酸盐的通用程序使用2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶, HCl作为起始中间体制备2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二三氟乙酸。

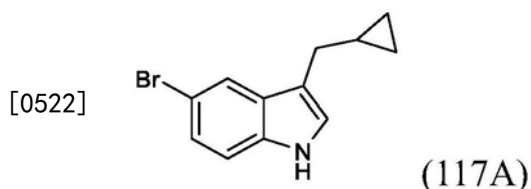
[0517] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm, 5 $\mu$ m微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm, 5 $\mu$ m微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丁基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(乙基氨基)乙酮三氟乙酸 (0.0024g, 12%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.21min[C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 450 (M-H)。(2) LC停留时间=1.38min[D1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 450 (M-H)。

[0518] 实施例117

[0519] 2-(4-(3-(环丙基甲基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二-三氟乙酸



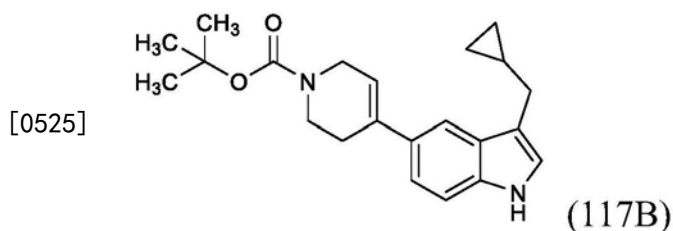
[0521] 中间体117A:5-溴-3-环丙基甲基-1H-吡啶



[0523] 向30ml压力管中添加5-溴-1H-吡啶 (1.000g, 5.10mmol)、Shvo催化剂 (0.055g, 0.051mmol)、碳酸钾 (0.035g, 0.255mmol) 和环丙基甲胺 (1.451g, 20.40mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续48小时。将反应混合物用DCM稀释,用1N HCl洗涤,并且将合并的有机物经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将固体过滤并且将滤液浓缩。将残余物用DCM稀释,并且充填到40G ISC0柱中,将其用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-3-

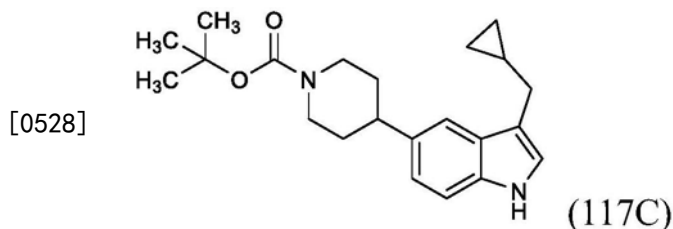
环丙基甲基-1H-吡啶,为微棕褐色油。

[0524] 中间体117B:4-(3-环丙基甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



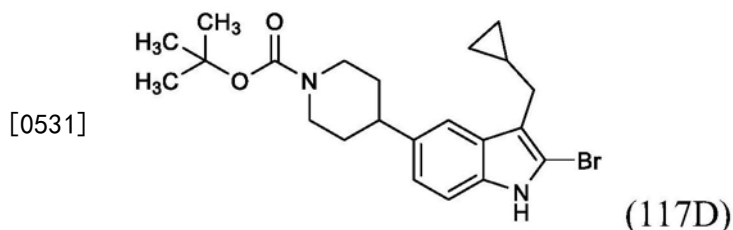
[0526] 根据描述于中间体1B中针对4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯的通用程序使用5-溴-3-环丙基甲基-1H-吡啶作为起始中间体制备4-(3-环丙基甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.205g,43%产率)。LC停留时间1.28min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:353(M-H)。

[0527] 中间体117C:4-(3-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



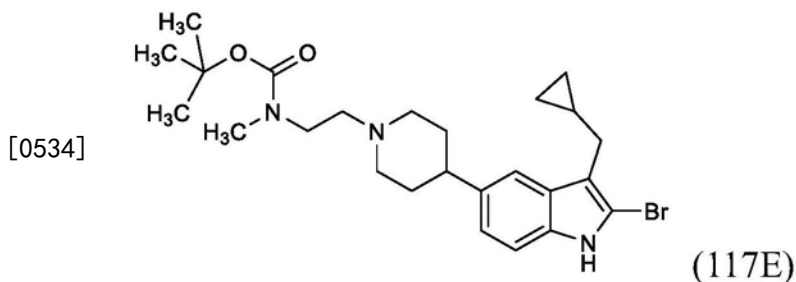
[0529] 根据描述于中间体1C中针对4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的通用程序使用4-(3-环丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备4-(3-环丙基甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0530] 中间体117D:4-(2-溴-3-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0532] 根据描述于中间体1D中针对4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的通用程序使用4-(3-环丙基甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备4-(2-溴-3-环丙基甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.214g,88%产率)。LC停留时间1.28min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:377/379(M-H)。

[0533] 中间体117E:(2-(4-(2-溴-3-(环丙基甲基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



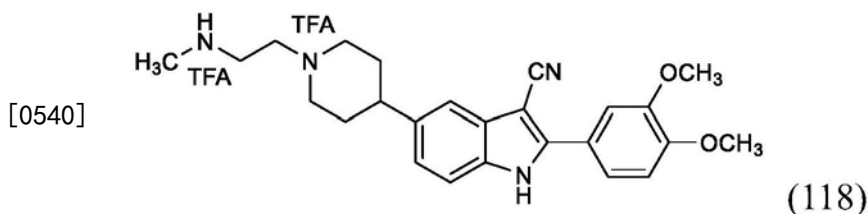
[0535] 向2打兰小瓶中添加4-(2-溴-3-(环丙基甲基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.065g,0.150mmol)和DCM(5mL)。将反应混合物置于氮气气氛下,冷却至0℃,并且通过注射器滴加在乙酸中的氢溴酸(0.037mL,0.225mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。将反应用TEA(0.105mL,0.750mmol)淬灭。向混合物中添加在1mL DCM中的甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.029g,0.165mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,并且添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.095g,0.450mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水和DCM稀释,并且分离各层。将合并的有机物用饱和NaCl溶液洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩。将残余物用1mL DCM稀释,并且充填到12G ISCO柱中,然后将其用0-20% MeOH/DCM洗脱。在将级分浓缩之后,收集(2-(4-(2-溴-3-(环丙基甲基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(0.067g,91%产率),为微黄色固体。

[0536] 实施例117:

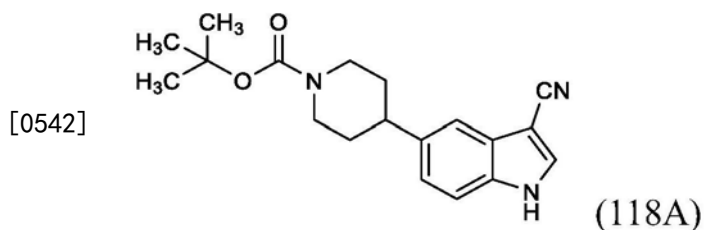
[0537] 在2打兰小瓶中,取(2-(4-(2-溴-3-(环丙基甲基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.020g,0.041mmol)到THF(1mL)中,并且添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.013g,0.049mmol)、二-叔丁基-二-膦基二氯化钯(1.329mg,2.039μmol)、和3M磷酸钾溶液(0.041mL,0.122mmol)。将小瓶加盖,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物设置在70℃下加热1小时。将混合物浓缩。将粗残余物用DCM稀释,并且向其中添加0.1mL TFA。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后浓缩至干。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。2-(4-(3-(环丙基甲基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二-三氟乙酸(0.009g,47%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.63min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:448(M-H)。(2)LC停留时间=1.63min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:448(M-H)。

[0538] 实施例118

[0539] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(2-(甲基氨基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-3-甲腈-二-三氟乙酸

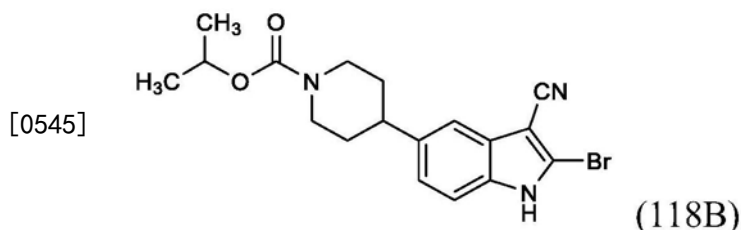


[0541] 中间体118A:4-(3-氰基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



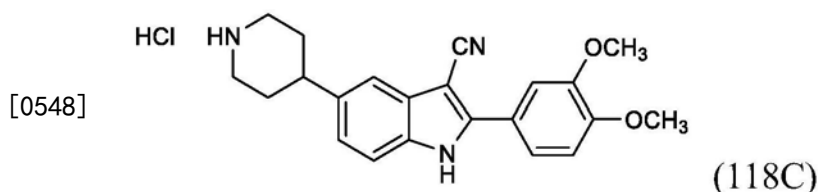
[0543] 在2打兰小瓶中,取5-溴-1H-吡啶-3-甲腈(0.500g,2.262mmol)到THF(2mL)中,并且添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.190g,0.614mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.023g,0.028mmol)、和3M磷酸氢二钾溶液(0.559mL,1.676mmol)。将小瓶加盖,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物设置在50℃下加热1小时。将混合物冷却至室温并且在氮气流下浓缩。将粗残余物用DCM稀释,并且充填到40G ISCO柱中,将其用0-70%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集产物,为澄清油。将该油转移到具有EtOAc的100ml圆底烧瓶中。在氮气吹扫之后,引入Pd/C(0.059g,0.559mmol)并且用进行氮气泵送/吹扫容器,然后通过气球用氢气回填。允许在大气压力下搅拌反应混合物过夜。将悬浮液过滤,并且将滤饼用MeOH冲洗。通过旋转蒸发将材料浓缩至干,并且在下一步骤中按原样使用。(0.145g,80%产率)。LC停留时间0.98min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:326(M-H)。

[0544] 中间体118B:4-(2-溴-3-氰基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸异丙酯



[0546] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(3-氰基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.550g,1.690mmol)和DCE(7mL)。将NBS(0.286g,1.606mmol)溶解于2ml DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。允许在50℃下加热反应混合物持续1小时。将反应用5ml 10%亚硫酸钠溶液淬灭,并且在真空下除去挥发物。将残余物溶解于DCM(1ml)中,过滤并且装载到24G ISCO柱上,将其使用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集产物,为白色泡沫(0.245g,36%)。LC停留时间1.04min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:405/407(M-H)。

[0547] 中间体118C:2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲腈盐酸盐



[0549] 向40ml反应小瓶中添加4-(2-溴-3-氰基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.040g,0.099mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.020g,0.109mmol)、THF(15mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(4.04mg,4.95μmol)和3M磷酸钾溶液(0.099mL,0.297mmol)。将小瓶用特氟隆衬里的帽加盖并且用氮气冲1分钟。将反应混合物设置在50℃下加热1小时。将混合物冷却至室温并且浓缩。将粗残余物用DCM稀释,并且充填到4G ISCO柱中,将其用0-70%乙

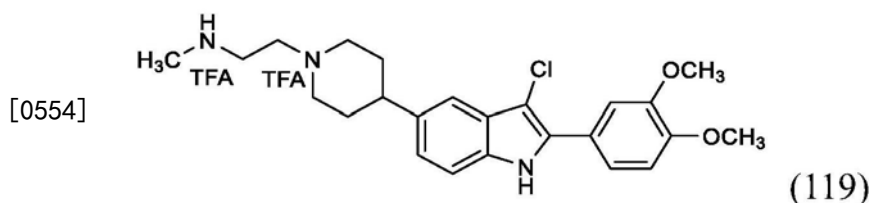
酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集产物,为澄清油。向其中添加DCM (0.5ml) 和4M在二噁烷中的HCl (0.5ml)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后在氮气流下浓缩至干,以给出2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲腈盐酸盐(0.022g,60%)。LC停留时间0.67min[方法A1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:362 (M-H)。

[0550] 实施例118:

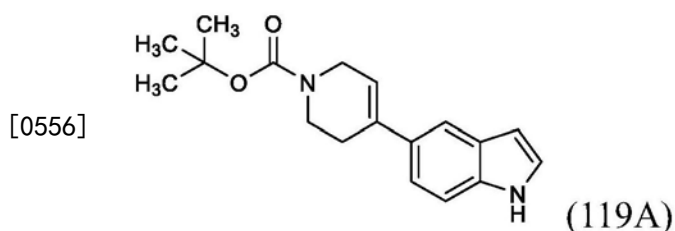
[0551] 向40ml反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲腈盐酸盐(10.00mg,0.025mmol)和DCM(1mL)。向其中添加TEA(0.018mL,0.126mmol)接着添加叔丁基(2-氧代乙基)氨基甲酸酯(4.80mg,0.030mmol)和乙酸(1.439μl,0.025mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟,并且添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.016g,0.075mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释,并且分离各层。将有机物合并并且用饱和氯化钠溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物用1ml DCM和1ml TFA稀释,并且在室温下搅拌25分钟,然后浓缩成粘性油。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%乙酸铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-(2-(甲基氨基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-甲腈-二-三氟乙酸(0.0052g,47%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.33min[C1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:419 (M-H)。(2)LC停留时间=0.95min[D1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:419 (M-H)。

[0552] 实施例119

[0553] 2-(3,4-二-(4-(3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺-二-三氟乙酸



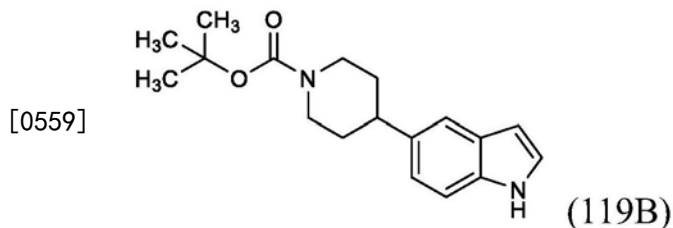
[0555] 中间体119A:4-(1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0557] 向在螺帽小瓶中的5-溴-1H-吡啶(1.060g,5.41mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.110g,0.135mmol)、和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.839g,5.95mmol)的混合物中添加THF(13mL)接着添加3M磷酸三钾水溶液(5.41mL,16.22mmol)。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该小瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将小瓶在70℃下加热18h。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗中,并且用水

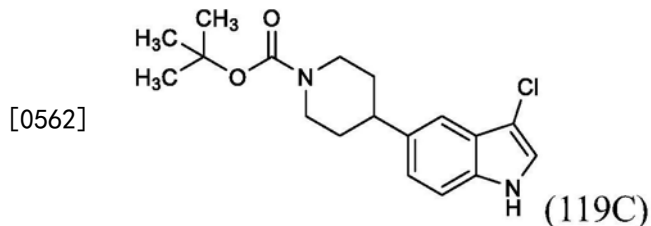
(2×50mL) 和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物溶解于少量DCM中,并且充填到ISCO硅胶柱(24G)中,将其用0%-50%EtOAc/己烷经20min梯度洗脱,以给出4-(1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.42g,88%产率)。LC停留时间1.03min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:299(M-H)。

[0558] 中间体119B:4-(1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



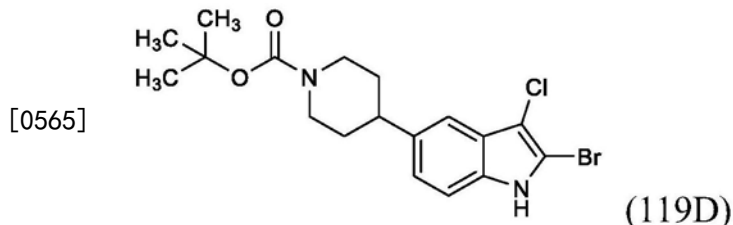
[0560] 向250ml圆底烧瓶中添加4-(1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.300g,4.36mmol)和乙酸乙酯(20mL)。将烧瓶用氮气吹扫,并且添加Pd/C(0.325g,0.305mmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液在真空中浓缩。收集4-(1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为灰白色固体(1.15g、88%产率)。LC停留时间1.04min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:301(M-H)。

[0561] 中间体119C:4-(3-氯-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0563] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.210g,0.699mmol)和DCM(6mL)。将NCS(0.093g,0.699mmol)溶解于2ml DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。将反应用5ml 10%亚硫酸钠溶液淬灭,并且在真空下除去挥发物。将残余物吸纳于DCM(5ml)中,过滤并且装载到24G ISCO柱上,将其使用0-50%乙酸乙酯/庚烷经15分钟梯度洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(3-氯-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为白色泡沫(0.201g、86%产率)。LC停留时间1.10min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:335(M-H)。

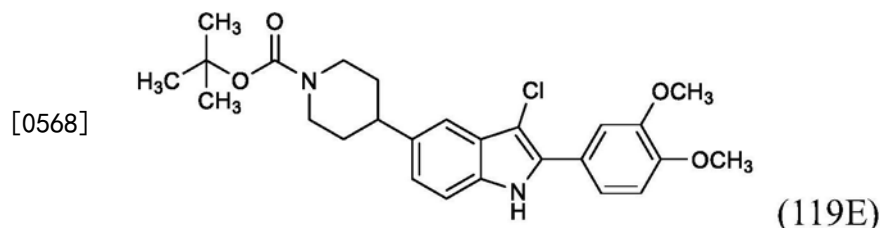
[0564] 中间体119D:4-(2-溴-3-氯-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0566] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(3-氯-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.130g,0.388mmol)和DCE(6mL)。将NBS(0.066g,0.369mmol)溶解于2ml DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。将反应用5ml 10%亚硫酸钠溶液淬灭,并且在真空下除去

挥发物。将残余物吸纳于DCM(5ml)中,过滤并且装载到12G ISCO柱上,将其使用0-50%乙酸乙酯/庚烷经15分钟梯度洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(2-溴-3-氯-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为白色泡沫(0.060g,37%产率)。LC停留时间1.17min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:414/416(M-H)。

[0567] 中间体119E:4-(3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0569] 向2打兰小瓶中添加4-(2-溴-3-氯-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.075g, 0.181mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.040g,0.218mmol)、和PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(7.40mg,9.06μmol)。向此混合物中并且在氮气气氛下,添加THF(1ml)和3M磷酸钾溶液(0.181mL,0.544mmol)。将小瓶加盖,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物设置在50℃下加热1小时。冷却后,将混合物在氮气流下浓缩,并且将粗残余物用1ml DCM稀释,并且充填到12G ISCO柱中,将其使用0-50%乙酸乙酯/己烷经15分钟梯度洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,为灰白色固体(0.072g,84%产率)。LC停留时间1.17min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:471(M-H)。

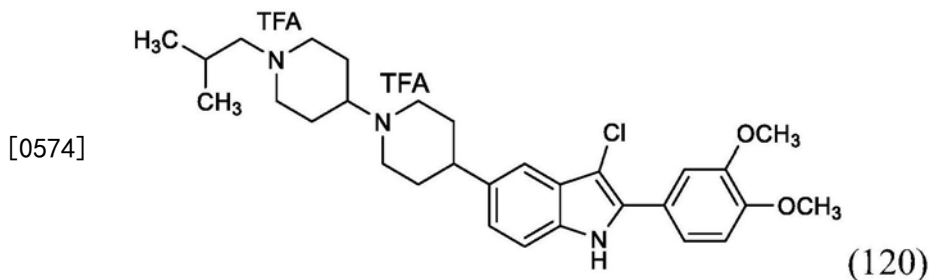
[0570] 实施例119:

[0571] 向40ml反应小瓶中添加4-(3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3(0.027g,0.073mmol)、DCM(0.55mL)和TFA(0.5ml)。将反应混合物搅拌15分钟,然后在氮气流下浓缩至干。向此残余物中添加DCM(1ml)、TEA(0.051mL,0.364mmol)和(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.014g,0.087mmol)。添加乙酸(4.17μl,0.073mmol),并且将混合物在室温下搅拌15分钟,并且然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.046g,0.218mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。用MeOH将反应淬灭,并且浓缩至干。将残余物用1ml DCM稀释,并且向其中添加0.5ml TFA。将混合物搅拌15分钟,并且在氮气流下浓缩。将残余物用2ml DMSO稀释,并且通过0.45微米注射器过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,以给出2-(3,4-2-(4-(3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺-二-三氟乙酸(0.026g,81%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.41min[C1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:428(M-H)。(2) LC停留时间=1.10min[D1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:428(M-H)。

[0572] 实施例120

[0573] 3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶二-三氟乙酸

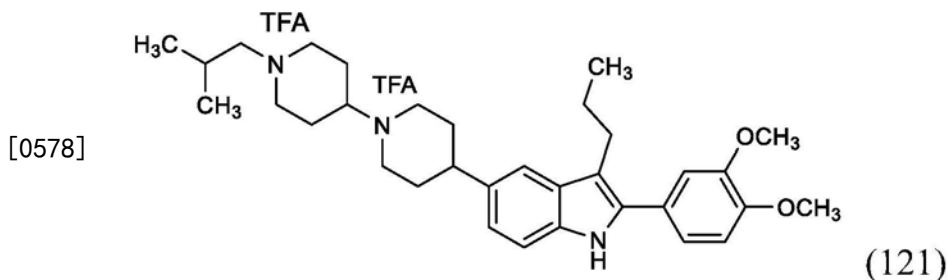




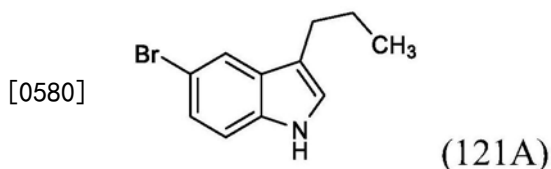
[0575] 向4ml反应小瓶中添加4-(3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3 (0.018g, 0.038mmol)、DCM (0.55mL) 和TFA (0.5mL)。将反应混合物搅拌15分钟,然后在氮气流下浓缩至干。向此残余物中添加DCM (1mL) 和TEA (0.027mL, 0.192mmol) 接着添加4-异丁基-哌啶酮 (7.35mg, 0.046mmol) 和乙酸 (2.202μL, 0.038mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟,并且添加氰基硼氢化钠 (7.25mg, 0.115mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。用MeOH将反应淬灭,并且在氮气流下浓缩至干。将残余物用2mL DMSO稀释,并且通过0.45微米注射器过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到3-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶二-三氟乙酸 (0.018g, 92%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.57min [C1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 510 (M-H)。(2) LC停留时间=1.17min [D1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 510 (M-H)。

[0576] 实施例121

[0577] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-丙基-1H-吡啶二-三氟乙酸

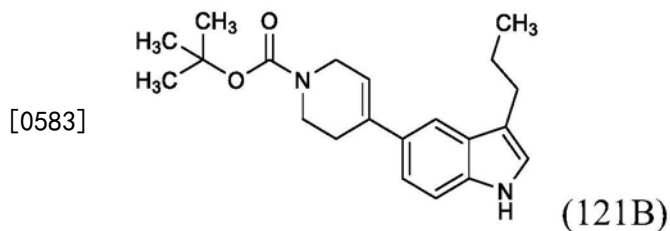


[0579] 中间体121A:5-溴-3-丙基-1H-吡啶



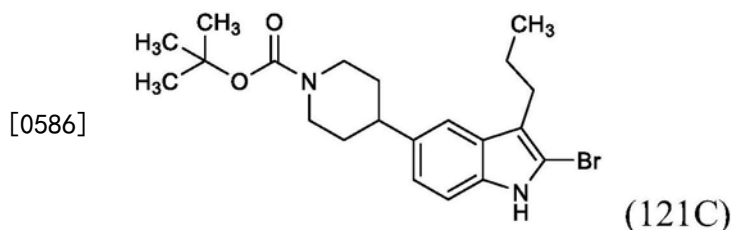
[0581] 向高反应小瓶中添加5-溴-1H-吡啶 (2.00g, 10.20mmol)、Shvo催化剂 (0.111g, 0.102mmol)、碳酸钾 (70.0mg, 0.510mmol)、和二丙基胺 (2.06g, 20.40mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续48小时。将混合物在氮气流下浓缩。将所得残余物用DCM稀释,并且充填到120GISCO柱中,将其用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-3-丙基-1H-吡啶,为微黄色油 (0.500g, 21%)。LC停留时间=1.16min [E1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 238/240 (M-H)。

[0582] 中间体121B:4-(3-丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0584] 向在100ml圆底烧瓶中的5-溴-3-丙基-1H-吡啶(0.648g, 2.72mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.056g, 0.068mmol)、和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.884g, 2.86mmol)的混合物中添加THF(35mL)接着添加3M磷酸三钾水溶液(2.72mL, 8.16mmol)。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该小瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将小瓶在75℃下加热18小时。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。收集有机物,并且将其经无水硫酸钠干燥。将悬浮液过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物使用40G ISCO硅胶柱纯化,将其用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(3-丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯,为褐色固体(0.768g、83%)。LC停留时间=1.25min[F1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:341(M-H)。

[0585] 中间体121C:4-(2-溴-3-丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0587] 向250ml圆底烧瓶中添加4-(3-丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.75g, 2.20mmol)和乙酸乙酯(5mL)。将烧瓶用氮气吹扫,并且添加Pd/C(0.20g, 0.250mmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液在真空中浓缩。向100ml圆底烧瓶中添加4-(3-丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.700g, 2.044mmol)和DCE(10mL)。将NBS(0.346g, 1.942mmol)溶解于10mL DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。将反应用5mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭,并且在真空下除去挥发物。将残余物吸纳于DCM(2mL)中,过滤并且装载到24G ISCO柱上,将其使用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(2-溴-3-丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯,为灰白色固体(0.79g、92%产率)。LC停留时间1.25min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:422(M-H)。

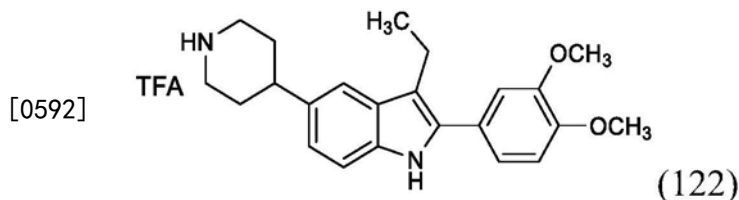
[0588] 实施例121:

[0589] 向2打兰小瓶中添加4-(2-溴-3-丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.039g, 0.093mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.020g, 0.111mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(3.78mg, 4.63μmol)、和THF(1mL)。向其中添加3M磷酸钾溶液(0.093mL, 0.278mmol),并且将小瓶加盖,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在70℃下加热1小时。将混合

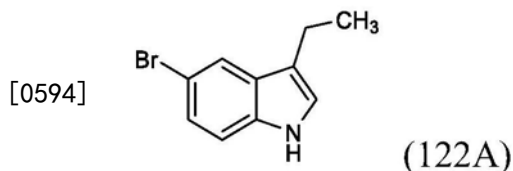
物在氮气流下浓缩。粗残余物用DCM稀释,并且将有机物用水并且然后用盐水洗涤。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。向其中添加1mLDCM和TFA(0.071mL, 0.926mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后在氮气流下浓缩至干。将残余物吸纳于DMF(1mL)中,并且向其中添加TEA(0.065mL,0.463mmol)、1滴乙酸、和1-异丁基哌啶-4-酮(0.029g,0.185mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加氰基硼氢化钠(0.017g, 0.278mmol)。将小瓶加盖,并且将混合物在室温下搅拌过夜。将悬浮液通过0.45微米注射器过滤器过滤,并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-丙基-1H-吡啶-二-三氟乙酸(0.0098g,20%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.68min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:518(M-H)。(2)LC停留时间=1.25min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:518(M-H)。

[0590] 实施例122

[0591] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶

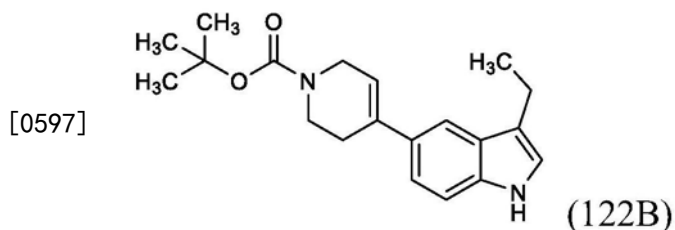


[0593] 中间体122A:5-溴-3-乙基-1H-吡啶



[0595] 将5-溴-1H-吡啶(2.80g,14.28mmol)、Shvo催化剂(0.155g,0.143mmol)、碳酸钾(0.099g,0.714mmol)和二乙基胺(2.089g,28.6mmol)添加到30mL压力管中。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续20小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用1N HCl洗涤。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且浓缩。将残余物使用硅胶色谱用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化。将产物级分合并并且浓缩,以提供白色固体产物(2.1g,9.37mmol,65.6%产率)。LC停留时间1.06min[1A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:224/226(M-H)。

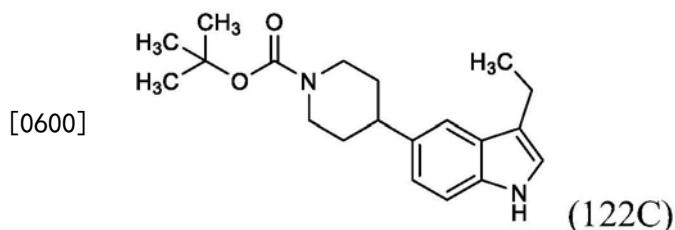
[0596] 中间体122B:4-(3-乙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0598] 将THF(35mL)添加到在100mL圆底烧瓶中的5-溴-3-乙基-1H-吡啶(1.950g, 8.70mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.178g,0.218mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

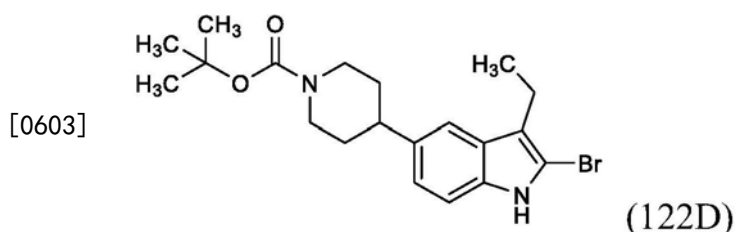
二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.83g,9.14mmol)的混合物中。将3M磷酸三钾水溶液(8.70mL,26.1mmol)添加到反应混合物。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该小瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将小瓶在75℃下加热18小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并且倒入分液漏斗。将混合物用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物用硅胶色谱用0%-50%乙酸乙酯/己烷经20分钟洗脱来纯化,以给出4-(3-乙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.3g,7.05mmol,81%产率)。LC停留时间1.12min[1A]。MS( $\text{E}^-$ )m/z:327(M-H)。

[0599] 中间体122C:4-(3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



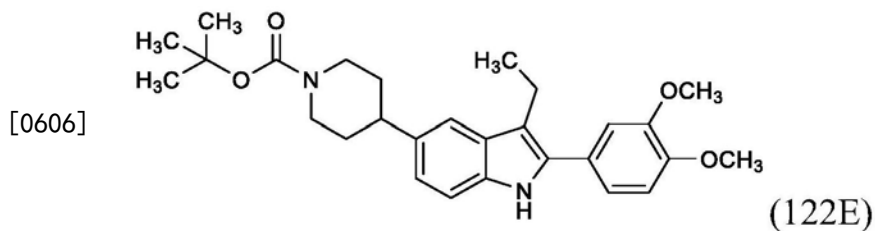
[0601] 将4-(3-乙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.100g,6.43mmol)和乙酸乙酯(20mL)添加到250mL圆底烧瓶中。将烧瓶用氮气吹扫。将Pd/C(0.479g,0.450mmol)添加到反应烧瓶中,接着进行氮气泵送/吹扫3次。通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气回填。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液浓缩。将残余物用快速色谱(ISCO)用0-40%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化。将产物级分合并并且浓缩,以提供产物,为白色固体(1.15g,3.50mmol,54.4%产率)。LC停留时间1.13min[1A]。MS( $\text{E}^-$ )m/z:329(M-H)。

[0602] 中间体122D:4-(2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0604] 将4-(3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.820g,5.54mmol)和1,2-二氯乙烷(DCE,10mL)添加到100mL圆底烧瓶中。将N-溴琥珀酰亚胺(NBS,0.986g,5.54mmol)溶解于10mL DCE中。将NBS溶液经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。将反应用5mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭,并且除去挥发物。将残余物吸纳于二氯甲烷(5mL)中,过滤并且装载到硅胶柱上。将该柱用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。将产物级分合并并且浓缩,以提供产物,为白色泡沫(1.95g,4.79mmol,86%产率)。LC停留时间1.20min[1A]。MS( $\text{E}^-$ )m/z:408(M-H)。

[0605] 中间体122E:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



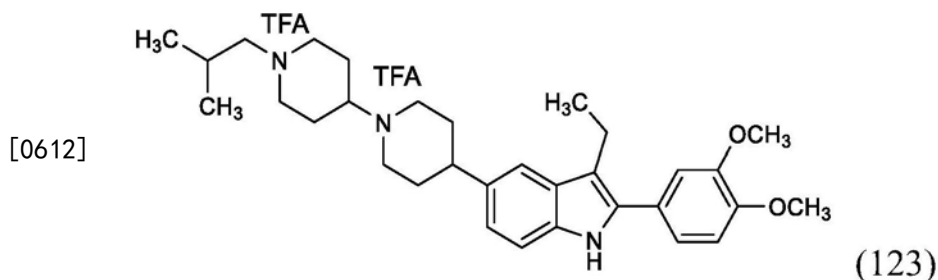
[0607] 向2打兰小瓶中添加4-(2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.014g, 0.034mmol)、THF (1mL)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(7.51mg, 0.041mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(1.120mg, 1.718μmol)、和3M磷酸三钾溶液(0.034mL, 0.103mmol)。将容器用特氟隆衬里的帽加盖,并且将混合物进行氮气泵送/吹扫3次。在55℃加热1小时后,将混合物在氮气流下浓缩。将粗残余物用DCM稀释并且用1N HCl中和。收集有机物,然后将其经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物用DCM稀释,并且充填到24GISCO柱中,将其用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集产物,为白色固体。LC停留时间1.19min[A1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 465 (M-H)。

[0608] 实施例122:

[0609] 向2打兰反应小瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和DCM和TFA的1:1混合物。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后在氮气流下浓缩至干。用制备型LC-MS使用以下条件进行进一步纯化,20mg:柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在19分钟内10-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,以给出2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶,三氟乙酸(16.0mg, 85%)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度:LC停留时间1.32min[C1]。MS (E<sup>+</sup>) m/z: 365 (M+H); LC停留时间=1.31min[D1]。MS (E<sup>+</sup>) m/z: 365 (M+H)。

[0610] 实施例123

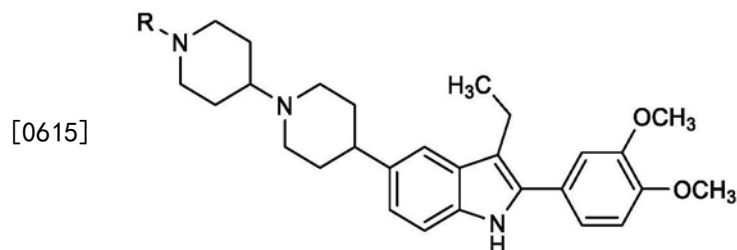
[0611] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶-二-三氟乙酸



[0613] 将中间体122E (16.0mg) 添加到DCM (1mL) 中,并且滴加TFA (0.026mL, 0.344mmol)。将反应混合物搅拌30分钟并且浓缩至干。向此残余物中添加DMF (1.0mL)、和TEA (0.048mL, 0.344mmol),接着添加1-异丁基哌啶-4-酮(10.67mg, 0.069mmol)和1滴乙酸。将混合物在室温下搅拌1小时,并且然后添加氰基硼氢化钠(6.48mg, 0.103mmol)。将反应混合物设置在50℃下加热持续2小时。添加甲醇并且在氮气流下除去挥发物。将残余物吸纳于1mL DMSO中。将固体过滤并且将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19

×200mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶-二-三氟乙酸(0.0032g, 18%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.65min[C1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 504 (M-H)。(2) LC停留时间=1.22min[D1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 504 (M-H)。

[0614] 根据描述于实施例123中的通用程序使用2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶,三氟乙酸作为起始中间体制备以下实施例。

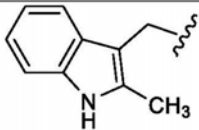
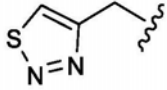
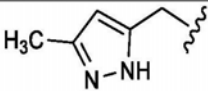
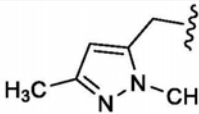
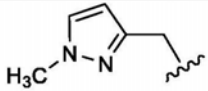
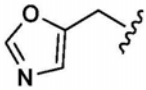
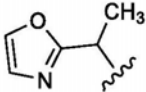
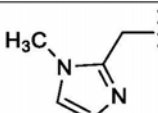
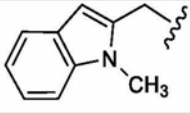
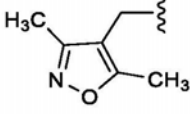
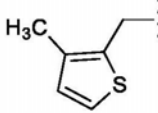
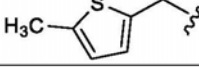
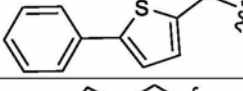
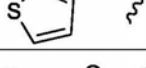
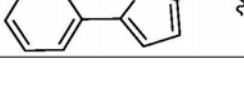


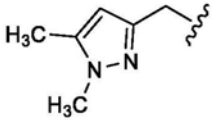
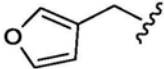
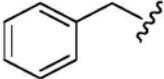
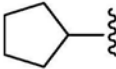
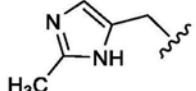
[0616] 表9

[0617]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
124		543.5	1.19	B
125		528.5	1.1	B
126		543.5	1.48	A
127		627.6	1.85	A
128		577.6	1.43	B

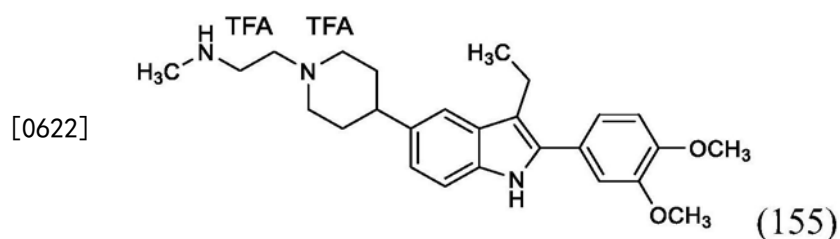
[0618]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
129		591.5	1.4	B
130		546.3	1.18	B
131		542.5	1.2	B
132		556.5	1.22	B
133		542.4	1.16	B
134		543.3	1.18	B
135		529.4	1.38	A
136		542.4	1.19	B
137		591.4	1.42	B
138		557.4	1.19	B
139		558.5	1.95	A
140		558.5	1.34	B
141		620.5	2.23	A
142		544.4	1.28	B
143		604.6	1.5	B

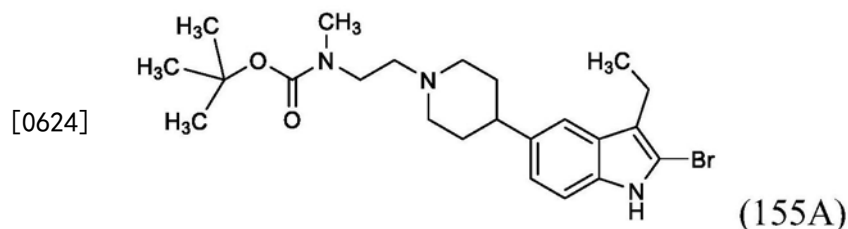
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
144		556.5	1.24	B
145	-CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	534.4	1.37	A
146		528.5	1.24	B
147		539.5	1.13	B
149	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	476	1.11	D1
150	-CH <sub>3</sub>	462	1.09	D1
151	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	490	1.19	D1
152		516	1.17	D1
153		542.5	1.13	A

[0620] 实施例155

[0621] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺二-三氟乙酸



[0623] 中间体155A: (2-(4-(2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0625] 向2打兰小瓶中添加4-(2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.323g, 0.793mmol)和DCM(5mL)。将反应混合物置于氮气气氛下,冷却至0℃,并且通过注射器滴加在乙酸中的48%氢溴酸(0.196mL, 1.189mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。在温度保持在0℃的同时,用TEA(0.553mL, 3.96mmol)将反应淬灭。接下来,添加在1mL DCM中的甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.151g, 0.872mmol)。将浴移除,并且允许在室



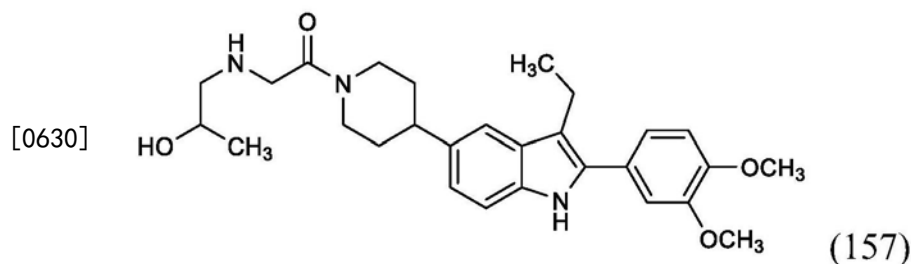
温下搅拌反应混合物持续15分钟,并且然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.504g, 2.379mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水和DCM稀释,并且将内容物添加到分液漏斗。分离各层,并且将合并的有机物用饱和氯化钠溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物用1ml DCM稀释,并且充填到12G ISC0柱中,将其用0-20% MeOH/DCM洗脱。在将合并的级分浓缩之后,收集(2-(4-(2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.291g,79%产率),为黄色固体。LC停留时间0.87min [方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:464/466(M-H)。

[0626] 实施例155:

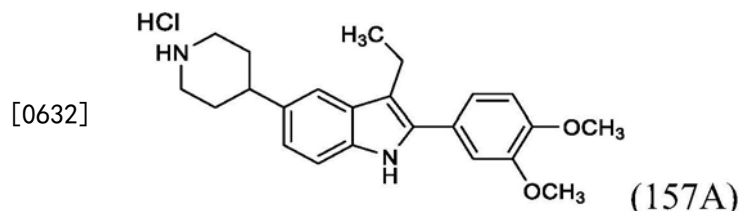
[0627] 向2打兰小瓶中添加(2-(4-(2-溴-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.022g,0.047mmol)、THF(1mL)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(10.34mg, 0.057mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(1.544mg,2.368μmol)和3M磷酸三钾溶液(0.047mL,0.142mmol)。将容器用特氟隆衬里的帽加盖,并且将混合物进行氮气泵送/吹扫3次。将小瓶在70℃下加热1小时,冷却至室温,并且将混合物浓缩。将粗残余物用DCM稀释,并且向其中添加0.1ml TFA。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后在氮气流下浓缩至干。将残余物用1ml DMF稀释。将固体过滤并且将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱: Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%氢氧化铵的水;梯度:在25分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺-二-三氟乙酸(0.0142g,68%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.53min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:422(M-H)。(2)LC停留时间=1.23min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:422(M-H)。

[0628] 实施例157

[0629] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-((2-羟基丙基)氨基)乙-1-酮



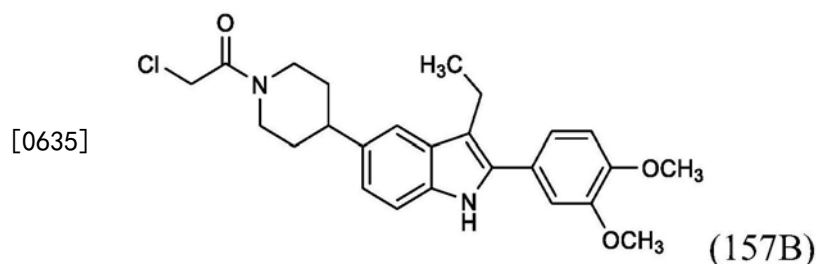
[0631] 中间体157A:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐



[0633] 将4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.220g,0.474mmol)和二氯甲烷(1mL)添加到2打兰反应小瓶中。滴加HCl/二噁烷(4N, 1.184mL,4.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且然后浓缩至干。粗产物按原样用

于后续步骤 (0.188g, 0.469mmol, 99% 产率)。LC 停留时间 0.77min [F]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 379.3 ( $M+H$ )。

[0634] 中间体 157B: 2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮

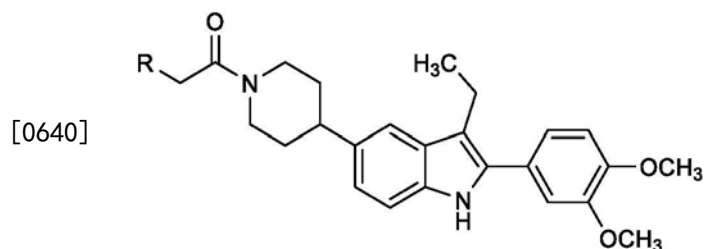


[0636] 在室温下, 将 DIPEA (0.096ml, 0.549mmol) 添加到在 THF (5mL) 中的 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶 (40mg, 0.110mmol), 接着添加氯乙酰氯 (0.018ml, 0.219mmol)。然后将反应混合物在环境温度下搅拌 12h。将反应物质浓缩, 并且用快速色谱用石油醚: 乙酸乙酯 (6:4) 洗脱来纯化。将产物级分合并并且浓缩以提供 2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮 (40mg, 0.091mmol, 83% 产率)。LC 停留时间 2.41min [A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 441.2 ( $M+H$ )。

[0637] 实施例 157:

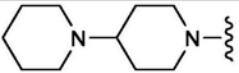
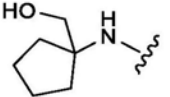
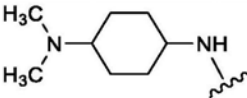
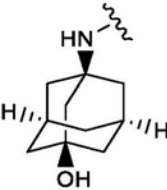
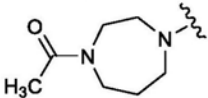
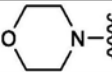
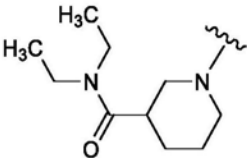
[0638] 将在微波小瓶中的 2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮 (10mg, 0.023mmol)、1-氨基丙-2-醇 (2.55mg, 0.034mmol)、DIPEA (0.012mL, 0.068mmol) 和乙腈 (0.5mL) 的混合物加盖, 并且放置到沙浴中, 并且预热至 100°C 持续 3h。通过反相制备型 HPLC 将反应样品纯化, 以提供所希望的产物 (4.89mg, 9.78 $\mu$ mol, 产率 43.1%)。LC 停留时间 1.356min [E]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 480.2 ( $M+H$ )。

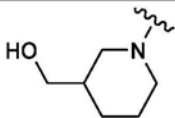
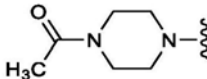
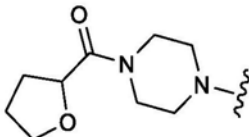
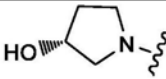
[0639] 根据描述于实施例 157 中的通用程序制备以下实施例。



[0641] 表 10

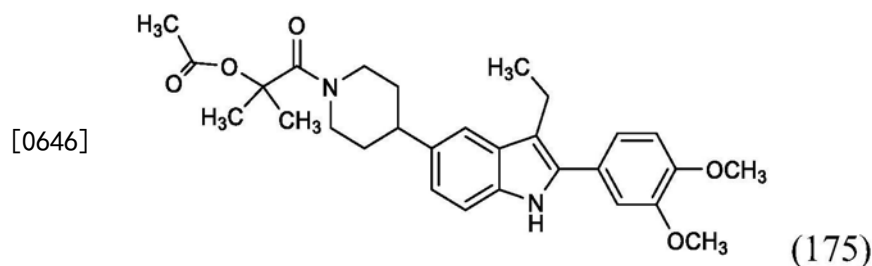
[0642]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
158		573.3	1.436	E
159	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	466.2	1.303	E
160		520.2	1.558	E
161	-NH(CH <sub>2</sub> CN)	461.2	1.589	E
162		547.2	1.158	E
163		572.2	1.516	E
164	-NHCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	508.2	1.512	E
165	-NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	496.2	1.319	E
166		547.2	1.57	E
167		492.2	1.682	E
168		589.2	1.788	E

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
169		520.2	1.498	E
170	-N(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	478.2	1.504	E
171		533.2	1.548	E
172		589.2	1.623	E
173		492.2	1.34	E
174	-NH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	522.2	1.706	E

[0644] 实施例175

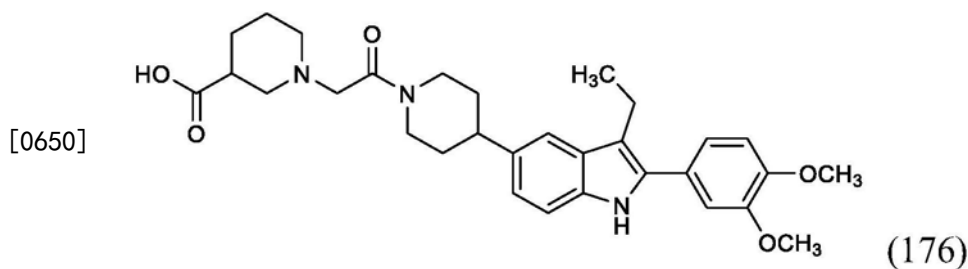
[0645] 乙酸1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基酯



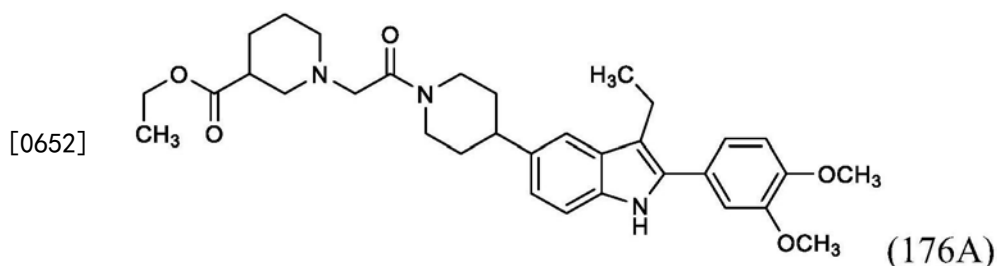
[0647] 在室温下,将DIPEA (0.096mL, 0.549mmol) 添加到2-(2,3-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶 (40mg, 0.110mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中,接着添加2-乙酰氧基异丁酰氯 (18.06mg, 0.110mmol)。然后将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将反应物质浓缩,并且通过制备型HPLC纯化,以提供所希望的产物 (17.5mg, 0.036mmol, 产率 32.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=10.90 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.18-7.07 (m, 3H), 6.95 (dd, J=1.5, 8.4Hz, 1H), 3.83 (d, J=12.8Hz, 6H), 2.89-2.78 (m, 5H), 2.07 (s, 3H), 1.86 (d, J=13.1Hz, 2H), 1.53 (s, 8H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。LC停留时间 2.32min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 493.4 (M+H)。

[0648] 实施例176

[0649] 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸



[0651] 中间体176A:1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸乙酯



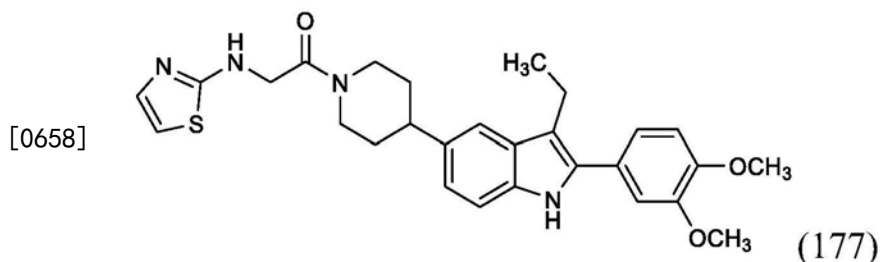
[0653] 在室温下,将DIPEA (0.091mL, 0.522mmol) 添加到在THF (2mL) 中的2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮(115mg, 0.261mmol)中,接着添加哌啶-3-甲酸乙酯(61.5mg, 0.391mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物质浓缩以得到粗化合物,将该化合物通过快速色谱纯化。将化合物用石油醚:乙酸乙酯(6:4)洗脱,收集级分并且将其浓缩,得到外消旋化合物1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸乙酯(80mg, 0.107mmol, 41%产率),为灰白色固体。LC停留时间2.41min[A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 560.2 (M-H)。

[0654] 实施例176:

[0655] 将LiOH水溶液(12.79mg, 0.534mmol)添加到在THF (2mL) 和MeOH (2.000mL) 中的1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸乙酯(150mg, 0.267mmol)中。将反应温度升高至室温并且将反应混合物搅拌12小时。将反应物质浓缩,并且将所获得的残余物通过制备型HPLC纯化,以提供外消旋1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸(120mg, 0.225mmol, 84%产率),为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=1.26 (t, J=7.60Hz, 3H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.57-0.00 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 7H), 3.24-0.00 (m, 2H), 3.49-0.00 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.34-4.54 (m, 2H), 6.97 (t, J=4.40Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.14-0.00 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.34 (s, 1H)。LC停留时间1.94min[C1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 534.2 (M+H)。

[0656] 实施例177

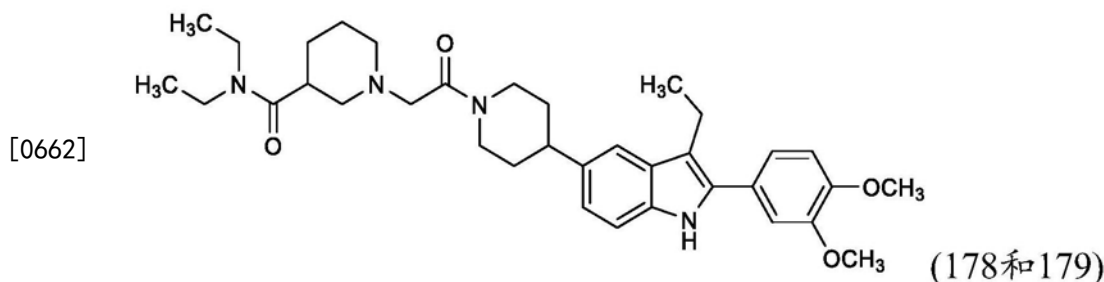
[0657] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(噻唑-2-基氨基)乙酮



[0659] 在室温下,将DIPEA (0.032mL, 0.181mmol) 添加到在THF (2mL) 中的2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙酮 (40mg, 0.091mmol) 中,接着添加噻唑-2-胺 (13.63mg, 0.136mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物质浓缩,并且将所获得的残余物溶解于甲醇中并且用制备型HPLC纯化,以提供1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-(噻唑-2-基氨基)乙酮 (17mg, 0.032mmol, 35.3%产率),为淡黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=1.26 (t, J=7.60Hz, 3H), 1.90-1.86 (m, 6H), 2.86-0.00 (m, 1H), 2.88-0.00 (m, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.85 (s, 6H), 4.34-4.54 (m, 4H), 5.94 (d, J=4.80Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.12-0.00 (m, 3H), 7.27 (d, J=8.40Hz, 1H), 7.34 (s, 1H)。LC停留时间2.215min [C1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 505.2 (M+H)。

[0660] 实施例178和179

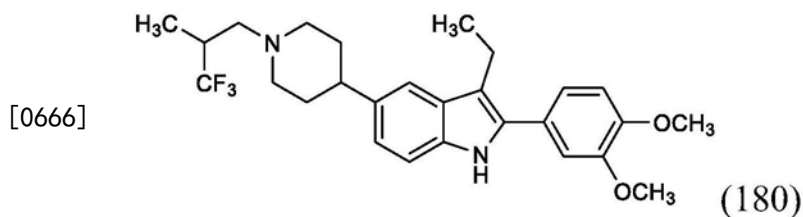
[0661] 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺



[0663] 将二乙基胺 (0.020mL, 0.187mmol) 和DIPEA (0.033mL, 0.187mmol) 添加到在DMF (2mL) 中的1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸 (50mg, 0.094mmol) 中。接下来,将HATU (53.4mg, 0.141mmol) 添加到反应混合物中。将反应混合物搅拌12h。然后用冰冷水将反应淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取,将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,得到粗产物 (40mg, 0.068mmol, 72.5%产率),为外消旋混合物。使用手性SFC柱将含有3.5mg外消旋物的粗产物拆分,以提供两种纯手性产物:实施例178 (0.83mg, 1.269μmol, 21.34%产率, 90%纯度);LC停留时间2.010min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 603.5 (M+H);实施例179 (0.71mg, 1.085μmol, 18.26%产率)。LC停留时间2.010min [A]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 603.5 (M+H)。

[0664] 实施例180

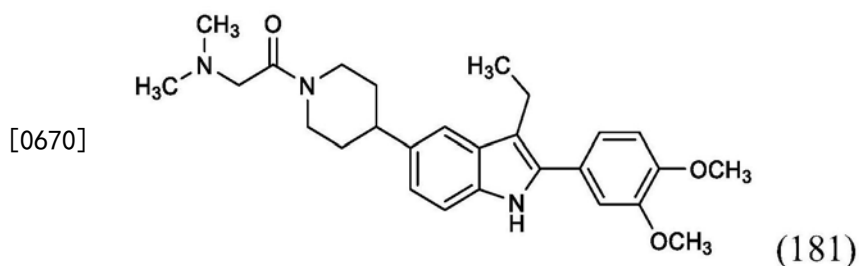
[0665] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯



[0667] 在室温下,将2-(三氟甲基)丙醛(20.75mg,0.165mmol)和乙酸(9.42 $\mu$ l,0.165mmol)添加到在二氯甲烷(5mL)中的2-(2,3-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚(40mg,0.110mmol)中,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(93mg,0.439mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物用二氯甲烷(10mL)稀释,用水淬灭,并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,浓缩并且通过制备型HPLC纯化,以提供2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1-(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吲哚(8.9mg,0.019mmol,17.09%产率),为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ =10.88(s,1H),7.36(s,1H),7.26(d,J=8.3Hz,1H),7.18-7.07(m,3H),6.98(dd,J=1.5,8.3Hz,1H),3.83(d,J=13.0Hz,6H),2.85(d,J=7.5Hz,2H),2.47(d,J=4.6Hz,1H),2.38-2.29(m,2H),2.25-2.15(m,2H),2.02-1.88(m,2H),1.79(br.s.,5H),1.27(t,J=7.5Hz,3H),1.14(d,J=6.8Hz,3H)。LC停留时间2.574min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:475.4(M+H)。

[0668] 实施例181

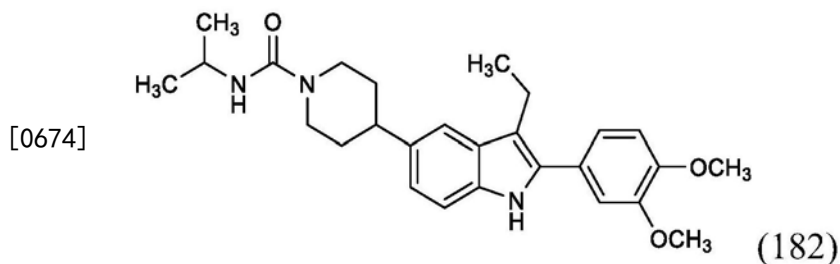
[0669] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮



[0671] 在室温下,将DIPEA(0.024mL,0.136mmol)添加到在THF(2mL)中的2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酮(30mg,0.068mmol)中,接着添加二甲基胺(0.102mL,0.204mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物浓缩,并且将所获得的残余物通过制备型HPLC纯化,以提供1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮(20mg,0.044mmol,65.4%产率),为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ =10.89(s,1H),7.35(s,1H),7.27(d,J=8.2Hz,1H),7.18-7.07(m,4H),6.97(dd,J=1.5,8.4Hz,1H),4.54(d,J=12.3Hz,1H),4.24-4.16(m,1H),3.83(d,J=12.7Hz,8H),3.15-3.05(m,3H),2.85(q,J=7.3Hz,4H),2.70-2.60(m,1H),2.22(s,6H),1.85(d,J=11.8Hz,2H),1.71-1.62(m,1H),1.54-1.46(m,1H),1.37(s,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。LC停留时间1.779min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:464.2(M+H)。

[0672] 实施例182

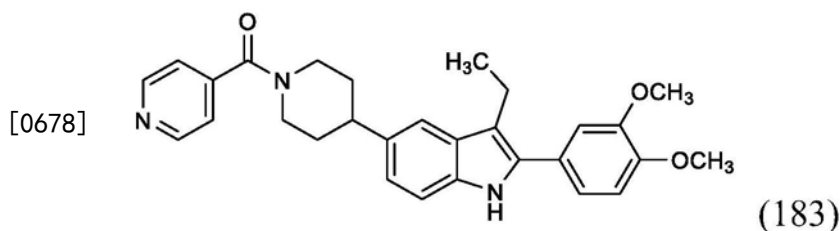
[0673] 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺



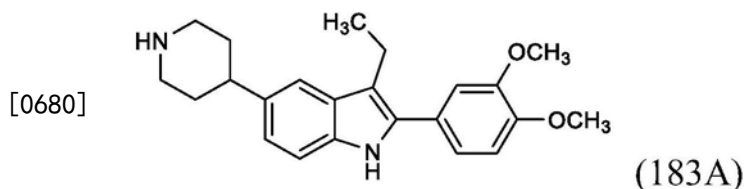
[0675] 在室温下,将三乙基胺 (TEA, 30.6 $\mu$ l, 0.219mmol) 添加到在二氯甲烷 (5mL) 中的2-(2,3-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚 (40mg, 0.110mmol) 中,接着添加异氰酸异丙酯 (21.72 $\mu$ l, 0.219mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物质用二氯甲烷 (10mL) 稀释,用水洗涤,将有机层分离,经硫酸钠干燥并且浓缩,得到粗化合物。将粗材料通过制备型HPLC纯化以提供4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺 (25mg, 0.056mmol, 50.7%产率),为淡黄色固体。LC停留时间2.143min[C]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 450.2 (M+H)。

[0676] 实施例183

[0677] (4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮



[0679] 中间体183A: 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚, TFA盐



[0681] (4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮: 将5-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (17.5mg, 0.031mmol) 用2:1 TFA/DCM (1.2mL, 0.031mmol) 进行Boc脱保护持续45min。在 $N_2$ 流下从反应混合物中蒸发过量的溶剂和TFA。获得2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚, TFA盐 (14.8mg), 使其直接进行随后的酰胺化反应。 $m/z$  [M+H] $^+$  = 365.2。

[0682] 实施例183:

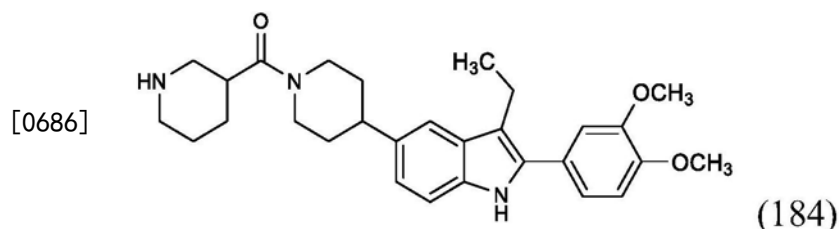
[0683] (4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮: 将2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚, TFA盐 (14.8mg, 0.031mmol) 吸纳于在1打兰小瓶中的含有异烟酸 (4.58mg, 0.037mmol) 和PyBOP (19.35mg, 0.037mmol) 的 $CH_2Cl_2$  (0.500mL) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.016mL, 0.093mmol) 溶液中。将小瓶加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌。酰胺偶联反应完成后(如通过分析型LCMS监测),将 $CH_2Cl_2$  (1.0mL) 添加到小瓶中,将反应混合物用水 (2 $\times$  1mL) 洗涤,并且在 $N_2$ 流下从有机相



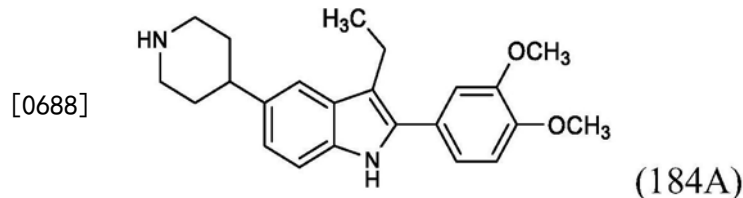
中蒸发过量的溶剂。将粗材料吸纳于DMF (1mL) 中并且通过制备型LC/MS用以下条件纯化：柱：XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒；流动相A：5:95乙腈：具有10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈：具有10mM乙酸铵的水；梯度：在20分钟内35-75%B, 然后在100%B下保持5分钟；流量：20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。产物的产率为11.3mg, 并且通过LCMS分析, 其估计纯度为97%。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件：方法C1SCP。注射2条件：方法D1SCP。获得(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(吡啶-4-基)甲酮(11.3mg, 75%产率, 经2个步骤)。M/z [M+H]<sup>+</sup> = 470.1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.93 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.66 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 4H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.73 (d, J=16.8Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0684] 实施例184

[0685] 3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

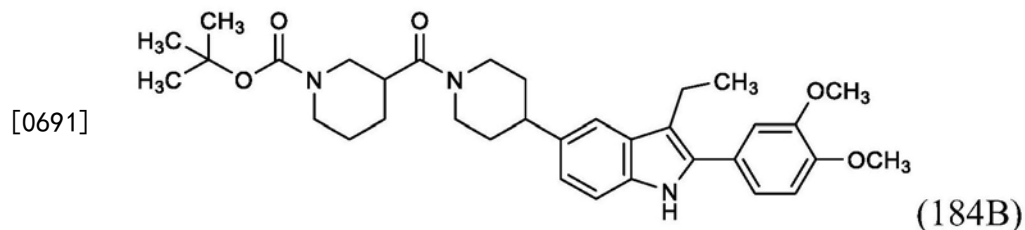


[0687] 中间体184A: 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶, TFA盐



[0689] 将5-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(17.5mg, 0.031mmol)用2:1三氟乙酸/二氯甲烷(1.2mL, 0.031mmol)进行Boc脱保护持续45min。在N<sub>2</sub>流下从反应混合物中蒸发过量的溶剂和TFA, 得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶, TFA盐(0.031mmol)。m/z [M+H]<sup>+</sup> = 365.2。

[0690] 中间体184B: 3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



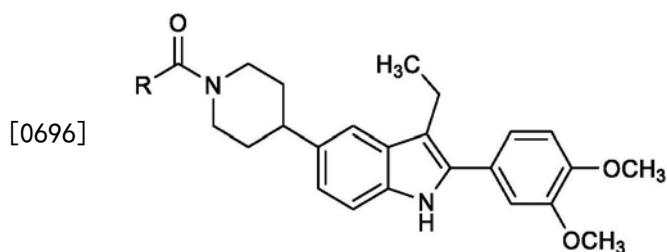
[0692] 将2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶, TFA盐(14.8mg, 0.031mmol)吸纳于在1打兰小瓶中的含有1-Boc-哌啶-3-甲酸(8.53mg, 0.037mmol)和PyBOP(19.35mg, 0.037mmol)的二氯甲烷(0.500mL)和N,N-二异丙基乙基胺(0.016mL, 0.093mmol)

溶液中。将小瓶加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌。酰胺偶联反应完成后,将二氯甲烷(1.0mL)添加到小瓶中,将反应混合物用水( $2 \times 1$  mL)洗涤,并且从有机相中蒸发过量的溶剂。获得3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17.8mg, 0.031mmol (100%未纯化产率))。  $m/z [M+H]^+ = 576.6$ 。

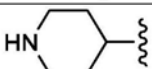
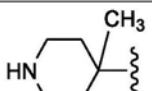
[0693] 实施例184:

[0694] 将中间体184B, 3-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯, 用2:1TFA/DCM(1.5mL, 0.031mmol)进行Boc脱保护持续1h。从反应混合物中蒸发过量的溶剂, 并且将残余物吸纳于DMF(1mL)中, 并且通过制备型LC/MS用以下条件纯化: 柱: XBridge C18,  $19 \times 200$  mm,  $5 \mu\text{m}$ 微粒; 流动相A: 5:95乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 梯度: 在20分钟内15-100%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流量: 20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。产物的产率为24.1mg, 并且通过LCMS分析, 其估计纯度为96%。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1 \times 50$  mm,  $1.7 \mu\text{m}$ 微粒; 流动相A: 5:95乙腈: 具有10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有10mM乙酸铵的水; 温度:  $50^\circ\text{C}$ ; 梯度: 在3分钟内0-100%B, 然后在100%B下保持0.75分钟; 流量: 1.11mL/min; 检测: 在220nm处的UV。注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18,  $2.1 \times 50$  mm,  $1.7 \mu\text{m}$ 微粒; 流动相A: 5:95乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 温度:  $50^\circ\text{C}$ ; 梯度: 在3分钟内0-100%B, 然后在100%B下保持0.75分钟; 流量: 1.11mL/min; 检测: 在220nm处的UV。在氘代DMSO中获得质子NMR。获得(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)(哌啶-3-基)甲酮(24.1mg, 99%产率)。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.93 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.97 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.83 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 4H), 2.77-2.57 (m, 3H), 1.90 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 2H), 1.67-1.44 (m, 5H), 1.25 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0695] 根据描述于实施例184中的通用程序制备以下实施例。

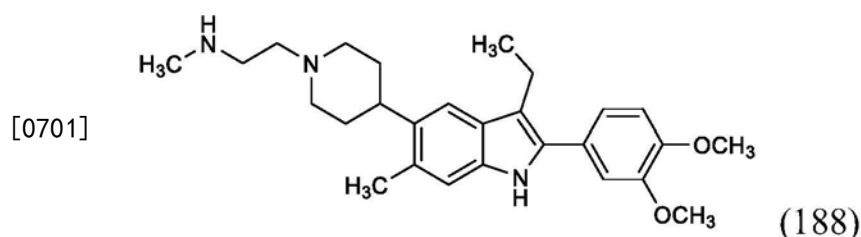


[0697] 表11

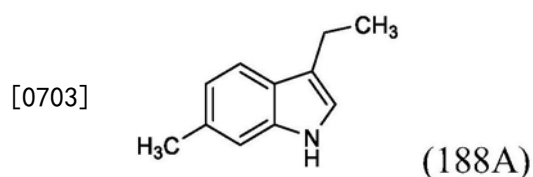
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
[0698] 185	-CH <sub>3</sub>	407	1.71	G
186		476	1.46	G
187		490	1.53	G

[0699] 实施例188

[0700] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺-二-三氟乙酸

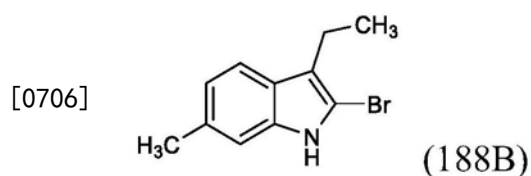


[0702] 中间体188A:3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



[0704] 向30ml压力管中添加6-甲基-1H-吡啶(1.300g,9.91mmol)、Shvo催化剂(0.107g,0.099mmol)、碳酸钾(0.068g,0.496mmol)、和二乙基胺(1.450g,19.82mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续48小时。将反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,并且用1N HCl洗涤。将有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物在120G ISCO柱上用0-70% 乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化。在将级分浓缩之后,收集3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.493g,31%产率)。LC停留时间1.01min[F1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:160(M-H)。

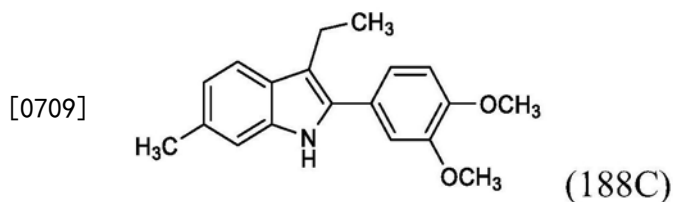
[0705] 中间体188B:2-溴-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



[0707] 向100ml圆底烧瓶中添加3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.593g,3.72mmol)和DCE(15mL)。将NBS(0.630g,3.54mmol)溶解于5ml DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。允许搅拌反应混合物持续另外15分钟。将反应用5ml 10%亚硫酸钠溶液淬灭。将内容物添加至分液漏斗,并且分离各层。将有机物用水、接着盐水洗涤。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物吸纳于最少量DCM中并且充填到24G ISCO柱中,其中用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集2-溴-3-乙基-6-甲基-1H-

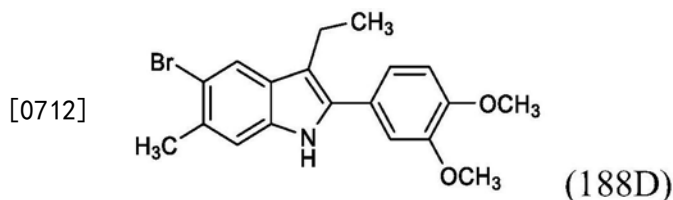
吡啶,为白色泡沫(0.660g,74.4%产率)。LC停留时间1.20min[方法A1]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :238/240(M-H)。

[0708] 中间体188C:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



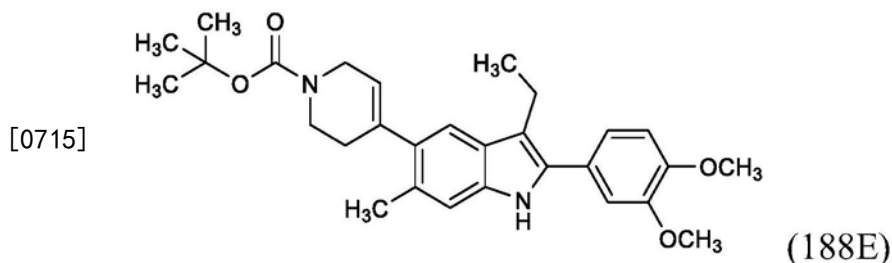
[0710] 在装配有特氟隆衬里的帽的40ml反应小瓶中,将2-溴-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.737g,3.10mmol)吸纳于THF(7mL)中,并且添加(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.591g,3.25mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.063g,0.077mmol)、和磷酸钾溶液(3.10mL,9.29mmol)。将小瓶加盖,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物设置在50℃下加热1小时。将混合物冷却至室温并且在氮气流下浓缩。将粗残余物用1mL DCM稀释并且充填到24GISC0柱中,其中用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集产物,为白色固体(0.425g,46%产率)。LC停留时间2.26min[C1]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :296(M-H)。

[0711] 中间体188D:5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



[0713] 向100ml圆底烧瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.230g,0.779mmol)和DCE(3mL)。将NBS(0.132g,0.740mmol)溶解于2mL DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。允许搅拌反应混合物持续另外15分钟,然后用5mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭。将内容物添加至分液漏斗,并且分离各层。将有机物用水、接着盐水洗涤。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物吸纳于最少量DCM中并且充填到24G ISCO柱中,其中用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶,为白色泡沫(0.050g,17.16%产率)。LC停留时间1.22min[方法A1]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :375(M-H)。

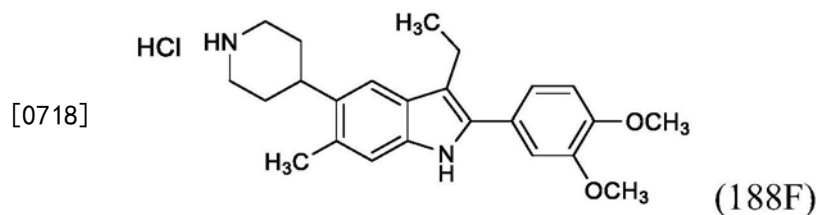
[0714] 中间体188E:叔丁基-4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸



[0716] 向在100ml圆底烧瓶中的5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.400g,1.069mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.022g,0.027mmol)、和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.347g,

1.122mmol)的混合物中添加THF (35mL),接着添加磷酸三钾水溶液(1.069mL,3.21mmol)。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该小瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将小瓶在75℃下加热18h。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释,倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗材料溶解于少量DCM中并且充填到ISCO硅胶24G ISCO柱中,将其用0%-50%EtOAc/己烷经20min梯度洗脱,得到4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.350g,68.7%产率)。LC停留时间1.20min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 477(M-H)。

[0717] 中间体188F:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶HCl



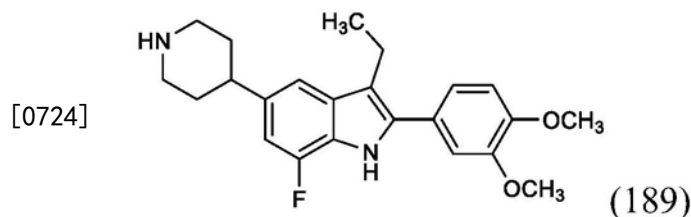
[0719] 向250ml圆底烧瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.400g,0.839mmol)和乙酸乙酯(5mL)。将烧瓶用氮气吹扫,并且添加Pd/C(0.045g,0.042mmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液浓缩。向其中添加4M HCl/二噁烷(2.098mL,8.39mmol),并且将烧瓶加盖并且在室温下搅拌1小时。除去挥发物,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶HCl(0.29g,91%产率)。LC停留时间1.19min[方法A1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 379(M-H)。

[0720] 实施例188:

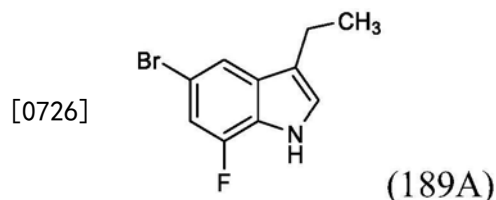
[0721] 向2打兰小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(0.030g,0.079mmol)、DCM(1mL)、TEA(0.055mL,0.396mmol)、甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.021g,0.119mmol)和1滴乙酸。5分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.067g,0.317mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用水稀释并且添加DCM。分离各层,并且将有机物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且过滤。将残余物用1mLDCM稀释,并且用1mL HCl(4M/二噁烷)处理。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后浓缩至干,并且用1mL DMF稀释。将固体过滤并且将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在25分钟内5-40%B,然后在40%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺-二-三氟乙酸(0.0217g,63%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.41min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:436(M-H)。(2)LC停留时间=1.10min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:436(M-H)。

[0722] 实施例189

[0723] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶

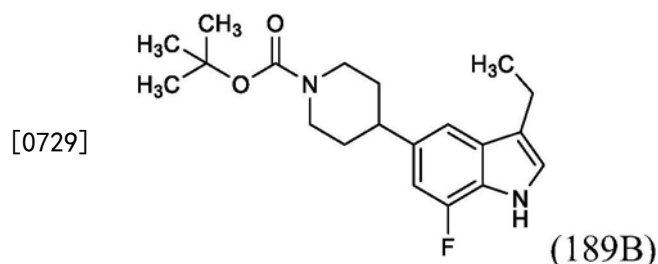


[0725] 中间体189A:5-溴-3-乙基-7-氟-1H-吡啶



[0727] 向高反应小瓶中添加5-溴-7-氟-1H-吡啶 (1.000g, 4.67mmol)、Shvo催化剂 (0.051g, 0.047mmol)、碳酸钾 (0.032g, 0.234mmol)、和二乙基胺 (0.683g, 9.34mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续12小时。将反应混合物在氮气流下浓缩。将所得残余物用DCM稀释,并且充填到40G ISCO柱中,将其用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-3-乙基-7-氟-1H-吡啶,为微棕色油 (0.650g, 57%)。LC停留时间=1.42min[方法A1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 243 (M-H)。

[0728] 中间体189B:4-(3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

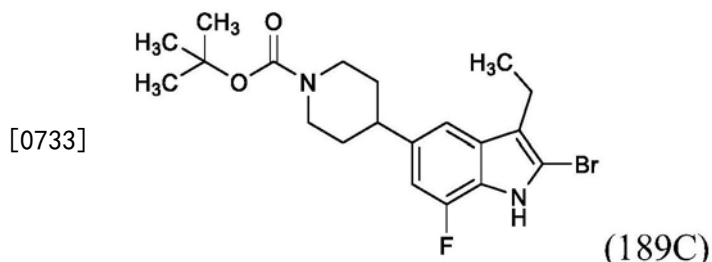


[0730] 向在40ml反应小瓶中的5-溴-3-乙基-7-氟-1H-吡啶 (0.149g, 0.615mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物 (0.013g, 0.015mmol)、和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (0.200g, 0.646mmol)的混合物中添加THF (5mL)接着添加3M磷酸三钾水溶液 (0.615mL, 1.85mmol)。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该小瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将小瓶在75℃下加热18小时。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释,倒入分液漏斗中,并且用水 (2×50mL) 和饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤。收集有机物,并且将其经无水硫酸钠干燥。将悬浮液过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物使用24G ISCO硅胶柱纯化,将其用0-50%乙酸乙酯/己烷经20分钟的时间段洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯。LC停留时间=1.52min[方法A1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 345 (M-H)。

[0731] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯和乙酸乙酯 (5mL)。将烧瓶用氮气吹扫,并且添加Pd/C (0.033g, 0.031mmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶

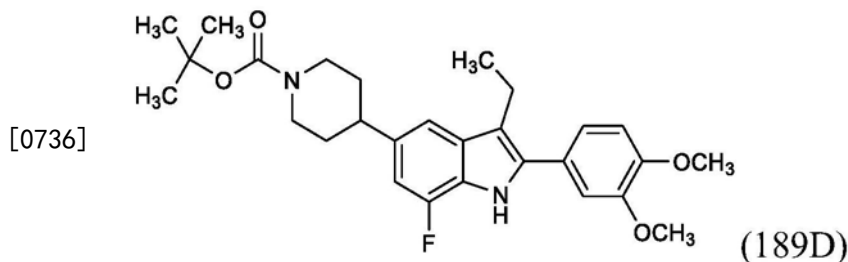
抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以给出4-(3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.189g,89%产率)。LC停留时间=1.52min[方法A1]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :347(M-H)。

[0732] 中间体189C:4-(2-溴-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0734] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.189g,0.546mmol)和DCE(4mL)。将NBS(0.092g,0.518mmol)溶解于1ml DCE中并且通过移液器经2分钟滴加到反应混合物中。将反应用2ml 10%亚硫酸钠溶液淬灭,并且在真空下除去挥发物。将残余物吸纳于DCM(1ml)中,过滤并且装载到24G ISCO柱上,将其使用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(2-溴-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.210g,91%产率),为白色泡沫。LC停留时间1.61min[方法A1]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :425/427(M-H)。

[0735] 中间体189D:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0737] 向2打兰小瓶中添加4-(2-溴-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.100g,0.235mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.047g,0.259mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.096g,0.120mmol)、和THF(2ml)。向其中添加3M磷酸钾溶液(0.24mL,0.705mmol),并且将小瓶加盖,并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在50℃下加热1小时。将混合物在氮气流下浓缩。粗残余物用DCM稀释,并且将有机物用水、然后盐水洗涤。将合并的萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将粗产物固载到24G ISCO柱上,将其使用0-20%DCM/MeOH洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.086g,76%产率),为白色泡沫。LC停留时间1.26min[F1]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :483(M-H)。

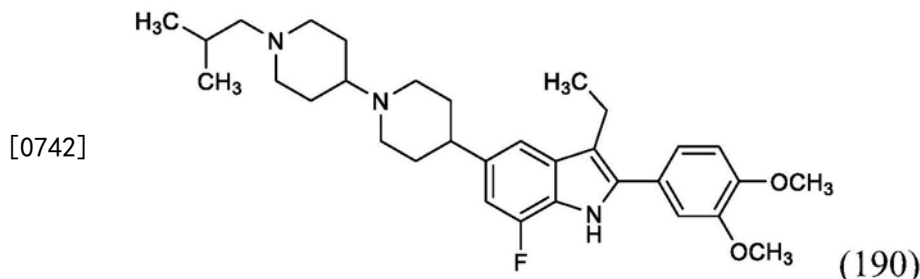
[0738] 实施例189:

[0739] 向中间体189C(0.086g)中添加1ml DCM和4M HCl/二噁烷(0.071mL,0.926mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,然后在氮气流下浓缩至干。将残余物吸纳于DMF(1mL)中,并且将固体通过0.45微米注射器过滤器过滤,并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有10mM乙

酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM乙酸铵的水;梯度:在20分钟内0-100%B,然后在100%B下保持0分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(0.021g,65%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.34min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:383(M-H)。(2)LC停留时间=1.28min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:383(M-H)。

[0740] 实施例190

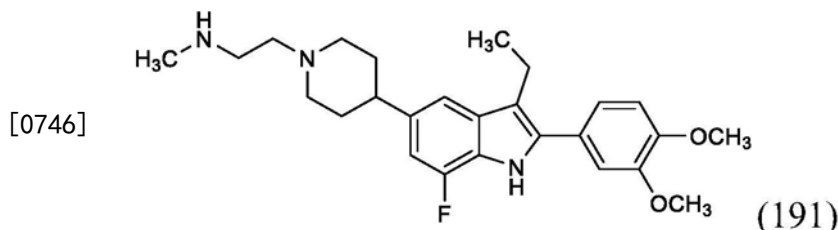
[0741] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶



[0743] 向2打兰反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(0.017g,0.041mmol)和DMF(1ml)。向其中添加TEA(0.028mL,0.203mmol)、1滴乙酸和1-异丁基哌啶-4-酮(0.0063g,0.041mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。接下来,添加氰基硼氢化钠(0.0076g,0.122mmol)。将小瓶加盖,并且在室温下搅拌过夜。将悬浮液通过0.45微米注射器过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM乙酸铵的水;梯度:在19分钟内20-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-5-(1'-异丁基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(0.0039g,18%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.79min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:522(M-H)。(2)LC停留时间=1.28min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:522(M-H)。

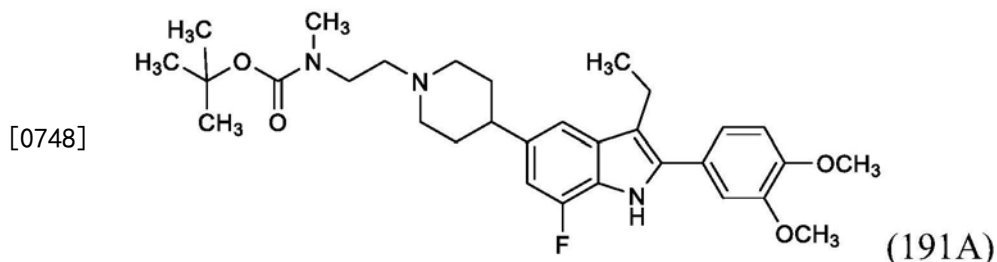
[0744] 实施例191

[0745] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺



[0747] 中间体191A: (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯





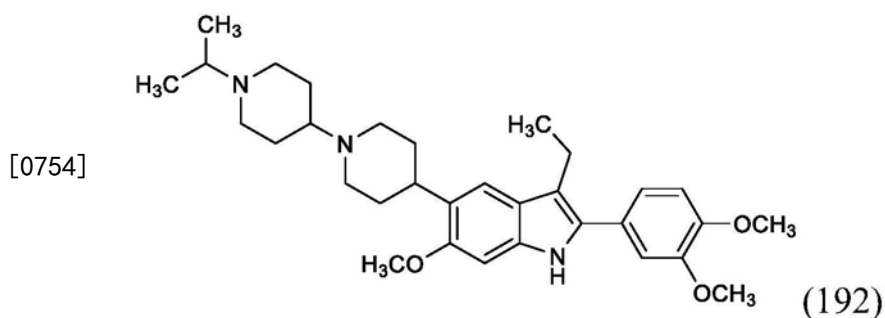
[0749] 根据实施例98的通用程序使用甲基 (2-氧代乙基) 氨基甲酸叔丁酯作为起始材料制备 (2- (4- (2- (3,4-二甲氧基苯基) -3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基) 哌啶-1-基) 乙基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.020g, 20% 产率)。LC 停留时间 0.89min [方法 A1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 540 (M-H)。

[0750] 实施例 191:

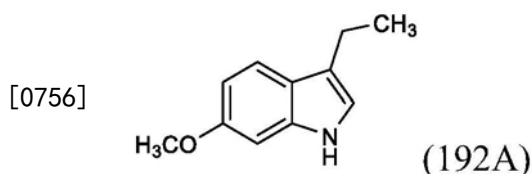
[0751] 向 2 打兰反应小瓶中添加叔丁基 - (2- (4- (2- (3,4-二甲氧基苯基) -3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基) 哌啶-1-基) 乙基) (甲基) 氨基甲酸酯 (0.014g, 0.026mmol), 接着添加 DCM (0.5ml) 和 4M HCl/二噁烷 (0.071mL, 0.926mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 60 分钟, 然后在氮气流下浓缩至干。将残余物吸纳于 DMF (1mL) 中, 并且将固体通过 0.45 微米注射器过滤器过滤, 并且通过制备型 LC/MS 使用以下条件将粗材料纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5 $\mu$ m 微粒; 流动相 A: 5:95 乙腈: 具有 10mM 乙酸铵的水; 流动相 B: 95:5 乙腈: 具有 10mM 乙酸铵的水; 梯度: 25 分钟内 15%-55%B, 然后在 100%B 下保持 0 分钟; 流量: 20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥, 得到 2- (4- (2- (3,4-二甲氧基苯基) -3-乙基-7-氟-1H-吡啶-5-基) 哌啶-1-基) -N-甲基乙胺 (0.0104g, 88% 产率)。使用两次分析 LC/MS 注射以确定最终纯度。(1) LC 停留时间 1.51min [C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 440 (M-H)。(2) LC 停留时间 = 1.20min [D1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 440 (M-H)。

[0752] 实施例 192

[0753] 2- (3,4-二甲氧基苯基) -3-乙基-5- (1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基) -6-甲氧基-1H-吡啶



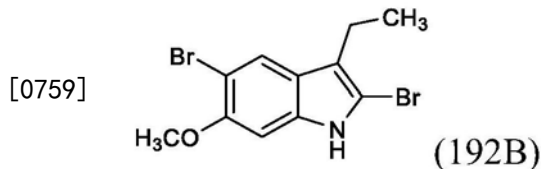
[0755] 中间体 192A: 5-溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶



[0757] 向 4 个单独的 30ml 压力管中 (800mg 每个) 添加 6-甲氧基-1H-吡啶 (3.20g, 21.74mmol)、Shvo 催化剂 (0.236g, 0.217mmol)、碳酸钾 (0.150g, 1.087mmol) 和二乙基胺

(3.18g, 43.5mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续12小时。将反应混合物在氮气流下浓缩。将所得残余物充填220G ISCO柱(固载在硅藻土上)中,将其用0-55%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶为微棕色油(2.65g, 70%)。LC停留时间=1.07min[F1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 176 (M-H)。

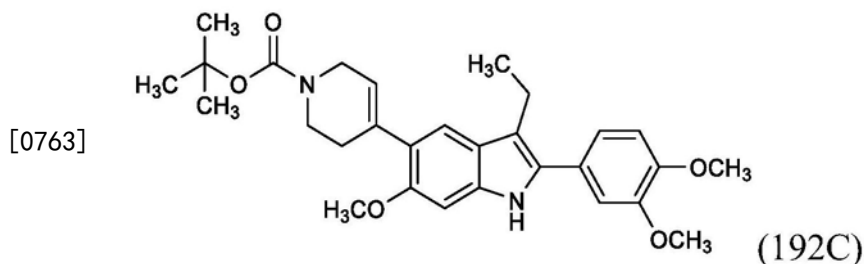
[0758] 中间体192B: 2,5-二溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶



[0760] 向100ml圆底烧瓶中添加3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶(0.150g, 0.856mmol)和DCM(4mL)。将反应混合物冷却至0℃,并且通过移液器经5分钟滴加在2ml DCM中的NBS(0.289g, 1.626mmol)。在0℃下另外搅拌5分钟后,用2ml 10%亚硫酸钠溶液将反应淬灭。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。收集有机物,并且将其经无水硫酸钠干燥。将悬浮液过滤,并且将滤液在真空中浓缩以给出2,5-二溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶,为微紫色固体。LC停留时间1.11min[B1]。

[0761] MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 333 (M-H)。

[0762] 中间体192C: 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

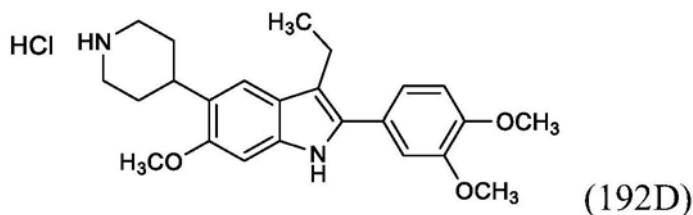


[0764] 向2打兰小瓶中添加2,5-二溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.156g, 0.856mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.070g, 0.086mmol)和5ml THF。将小瓶用特氟隆衬里的帽加盖,并且向其中添加3M磷酸三钾溶液(0.90mL)。将混合物进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在50℃下加热1小时。将混合物冷却至室温,并且向其中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.397g, 1.284mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.070g, 0.086mmol),并且添加3M磷酸三钾溶液(0.90mL)。将混合物进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在75℃下加热1小时。将混合物冷却至室温并且用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗并且用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。收集有机物,并且将其经无水硫酸钠干燥。将悬浮液过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物使用24G ISCO硅胶柱纯化,将其用0-50%乙酸乙酯/己烷经20分钟的时间段洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.100g, 24%),为褐色固体。LC停留时间=1.18min[B1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 393 (M-H)。90%产率)。LC停留时间=1.18min[B1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 395 (M-H)。

[0765] 中间体19D: 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-

HCl盐

[0766]



[0767] 向帕尔瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.100g,0.203mmol)和甲醇(5ml)。将该瓶用氮气吹扫,并且添加Pd(OH)<sub>2</sub>(0.014g,0.020mmol)。将该瓶置于帕尔装置(Parr apparatus)上,并且进行氮气泵送/吹扫3次后,将容器用氢气加压至55psi。允许在此压力下摇动反应混合物持续18小时。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤纸过滤。将滤液浓缩并且用0.5ml DCM和1ml 4M HCl/二噁烷稀释。将反应加盖并且在室温下搅拌1小时,然后浓缩至干并且在下一步骤中按原样使用。

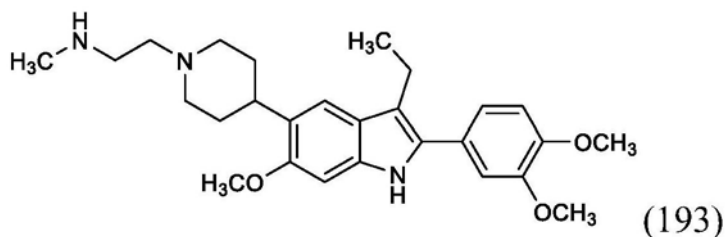
[0768] 实施例192:

[0769] 向2打兰反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(0.020g,0.046mmol)和DMF(1ml)。向其中添加TEA(0.028mL,0.203mmol)、1滴乙酸、和1-异丙基哌啶-4-酮(0.0063g,0.041mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。接下来,添加氰基硼氢化钠(0.0076g,0.122mmol)。将小瓶加盖,并且在室温下搅拌过夜。将悬浮液通过0.45微米注射器过滤器过滤,并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在25分钟内5-45%B,然后在45%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(0.0134g,55%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.44min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:520(M-H)。(2)LC停留时间=1.19min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:520(M-H)。

[0770] 实施例193

[0771] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺

[0772]

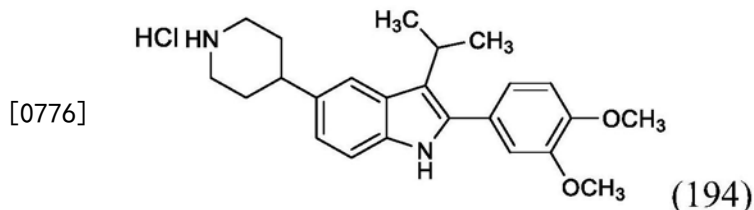


[0773] 根据实施例98的通用程序使用甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯作为起始材料制备2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在25分钟内5-55%B,然后在45%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-

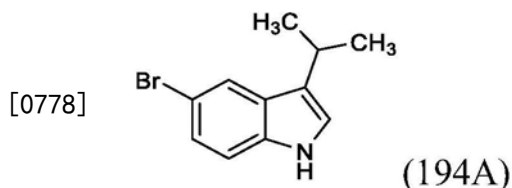
甲氧基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(0.0072g,31%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.42min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:452(M-H)。(2)LC停留时间=1.12min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:452(M-H)。

[0774] 实施例194

[0775] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐

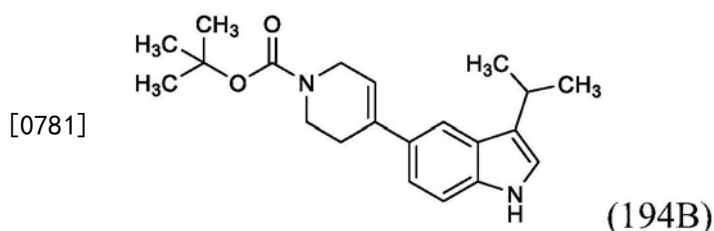


[0777] 中间体194A:5-溴-3-异丙基-1H-吡啶



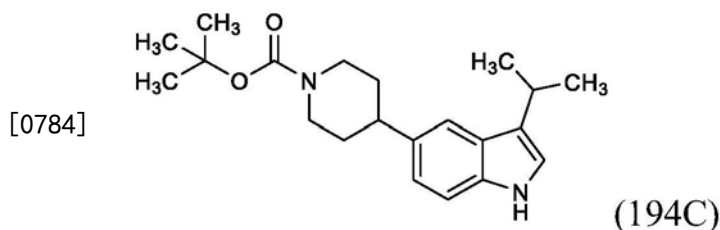
[0779] 向250ml圆底烧瓶中充填三乙基硅烷(8.90g,77mmol)、三氯乙酸(6.25g,38.3mmol)和甲苯(50mL)。将溶液加热至70℃,然后通过加料漏斗滴加5-溴-1H-吡啶(5.0g,25.5mmol)和丙酮(2.247mL,30.6mmol)在甲苯(30mL)中的溶液。将所得棕色溶液在70℃下加热持续1.5h。将溶液冷却至10℃,用10%碳酸氢钠淬灭并且用乙醚稀释。将有机层分离,干燥并且在真空下浓缩,得到粗化合物。将该粗产物使用硅胶色谱用在己烷中5%乙酸乙酯洗脱来纯化,以给出5-溴-3-异丙基-1H-吡啶(5.5g,23.10mmol,95%产率),为油。LC停留时间1.42min[D]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:238.2(M+H)。

[0780] 中间体194B:4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



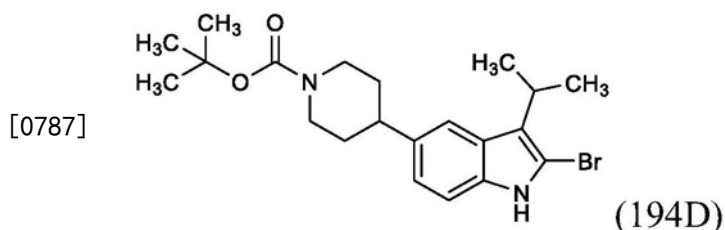
[0782] 向在250ml圆底烧瓶中的5-溴-3-异丙基-1H-吡啶(5.5g,23.10mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(7.50g,24.25mmol)的混合物中添加THF(50mL)接着添加磷酸氢二钾水溶液(12.07g,69.3mmol,20mL)。将所得反应混合物用氮气脱气10分钟,然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.472g,0.577mmol)。将混合物再脱气5min。将所得反应混合物在75℃下加热18小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,倒入分液漏斗,并且用水(2×50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且浓缩,以给出粗产物。将粗材料使用硅胶色谱用在己烷中的15%乙酸乙酯洗脱来纯化。收集级分并且将其浓缩,以给出4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(6.5g,83%产率),为油。LCMS停留时间1.21min[B]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:339(M-H)。

[0783] 中间体194C:4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



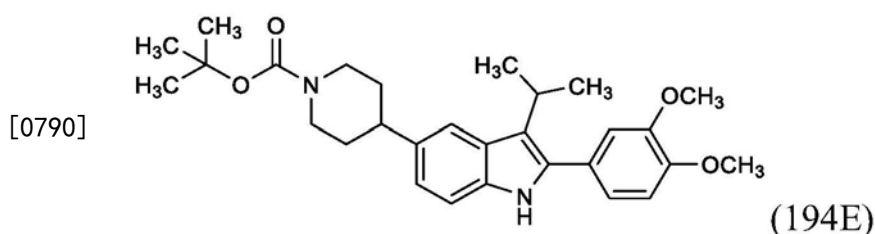
[0785] 在氮气气氛下,向4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(7.9g,23.20mmol)在乙酸乙酯(150mL)中的溶液添加钯碳(0.617g,0.580mmol)。将容器进行氮气泵送/吹扫3次,然后抽排。通过气球引入氢气,并且将混合物在室温下搅拌5小时。将悬浮液通过硅藻土过滤,并且将滤液浓缩,以给出粗化合物。将粗残余物通过ISCO使用40g二氧化硅柱用在己烷中的15%乙酸乙酯洗脱来纯化。收集合并的级分并且将其浓缩,以给出4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.5g,82%产率),为白色固体。LCMS停留时间2.48min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:341(M-H)。

[0786] 中间体194D:4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0788] 在0℃下向4-(3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.3g,18.40mmol)在DCE(60mL)中的溶液中通过加料漏斗经10分钟滴加在DCE(50mL)中的NBS(3.27g,18.40mmol)。将产生的棕色溶液在室温下搅拌20分钟。用10%亚硫酸钠溶液(15mL)将反应淬灭,并且除去挥发物。将残余物吸纳于DCM(50mL)中,并且将混合物倒入分液漏斗,并且分离水层。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩,以给出粗化合物。将粗材料通过ISCO使用40g二氧化硅柱用在石油醚中的15%乙酸乙酯洗脱来纯化。将合并的级分浓缩以给出4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.4g,83%产率),为白色固体。LCMS停留时间3.944min[D]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:421.2(M-H)。

[0789] 中间体194E:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0791] 向4-(2-溴-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g,4.75mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.950g,5.22mmol)和碳酸钾(1.968g,14.24mmol)在THF(40mL)和水(10mL)中的脱气溶液(氮气,10分钟)中添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.194g,0.237mmol)。将反应混合物脱气另外5分钟,并且然后在70℃下加热5小时。将反应混合物浓

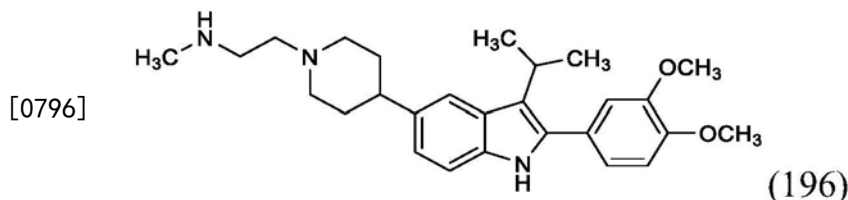
缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液用水洗涤。收集有机层,将其经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且浓缩,以给出粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用24g二氧化硅柱并且用在石油醚中的18%乙酸乙酯洗脱来纯化。将合并的级分浓缩以给出4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,2.93mmol,61.6%产率),为白色固体。LCMS停留时间3.871min[D]。MS( $\text{E}^-$ ) $m/z$ :479.2(M+H)。

[0792] 实施例194:

[0793] 向4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g,2.93mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(3.66mL,14.63mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将所得浆料浓缩,并且将残余物与乙醚( $2 \times 10\text{mL}$ )一起磨碎,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(1.1g,99%产率),为淡黄色固体。LC停留时间=1.41min[B1]。MS( $\text{E}^-$ ) $m/z$ :379(M-H)。

[0794] 实施例196

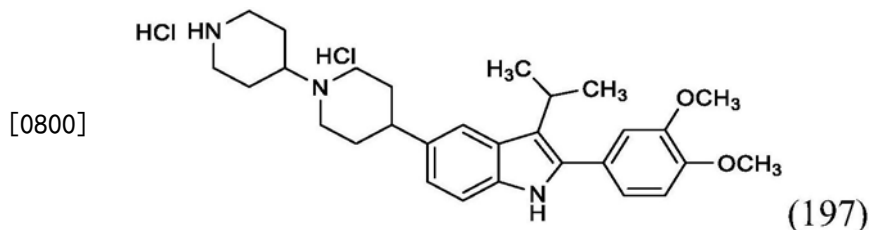
[0795] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺



[0797] 根据实施例98的通用程序使用甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯作为起始材料制备2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺。将粗材料通过快速色谱(ISCO)使用40G二氧化硅柱并且用在MeOH中的0-100%DCM:20% $\text{NH}_3$ 经35分钟的梯度时间洗脱来纯化。将含有希望的产物的级分合并并且在真空中浓缩,以给出2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(0.086g,44%产率),为微白色固体。LCMS停留时间1.22min[E1]。MS( $\text{E}^-$ ) $m/z$ :339(M-H)。

[0798] 实施例197

[0799] 5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶二盐酸盐



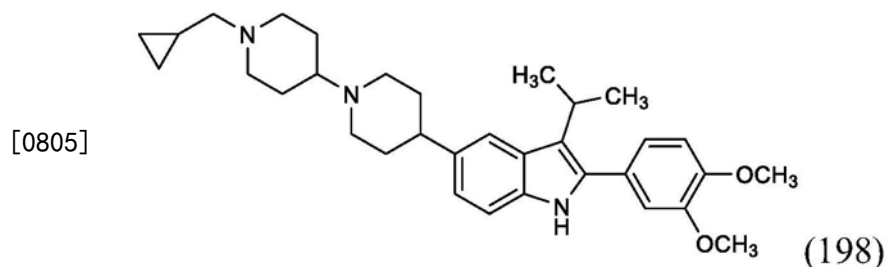
[0801] 向40ml反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(0.125g,0.301mmol)和DMF(1mL)。添加TEA(0.210mL,1.506mmol),接着添加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.072g,0.361mmol)和乙酸(0.017mL,0.301mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟,并且添加氰基硼氢化钠(0.057g,0.904mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,用水和乙酸乙酯稀释,并且将内容物转移至分液漏斗。分离各层,并且将有机物用饱和氯化钠溶液洗涤。将有机物收集,经无水硫酸钠干燥,并且浓缩成微棕色残余物。将残余物用DCM(1mL)稀释,并且向其中添加4M HCl/二噁烷(2mL),并且将反应混合物在室温下搅

拌1小时,然后倾析溶剂。在氮气流下除去残余溶剂之后,收集5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶,2HCl (0.12g,85%产率),为黄色固体。LC停留时间0.69min[方法A1]。

[0802] MS ( $E^-$ ) m/z:462 (M-H)。

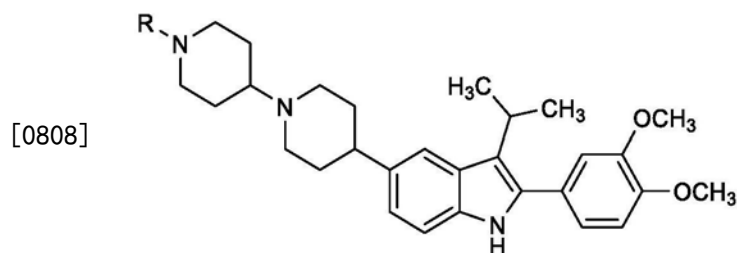
[0803] 实施例198

[0804] 5-(1'-(环丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶二三氟乙酸



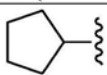
[0806] 根据描述于实施例3中的通用程序使用5-([1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶作为起始中间体制备5-(1'-(环丙基甲基)-[1,4'-二哌啶]-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶二三氟乙酸(0.011g,56%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.48min[C1]。MS ( $E^-$ ) m/z:516 (M-H)。(2)LC停留时间=1.21min[D1]。MS ( $E^-$ ) m/z:516 (M-H)。

[0807] 根据描述于实施例198中的通用程序制备以下实施例。



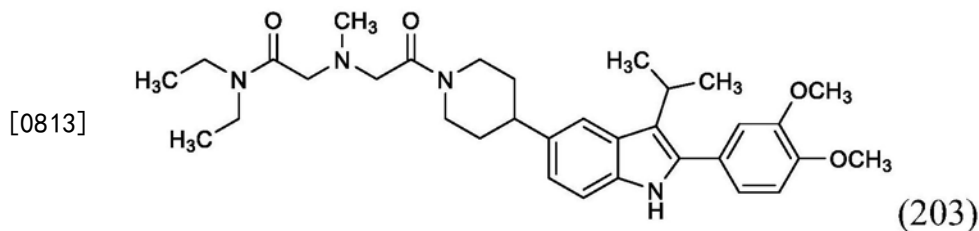
[0809] 表12

[0810]

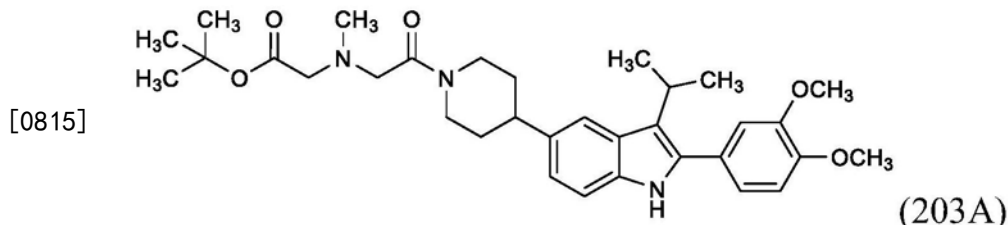
实施例 编号	R	M <sup>+1</sup>	RT (min)	方法
199	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	518	1.24	D1
200	-CH <sub>3</sub>	476	1.16	D1
201	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	504	1.20	D1
202		530	1.24	D1

[0811] 实施例203

[0812] 2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-N,N-二乙基乙酰胺,TFA

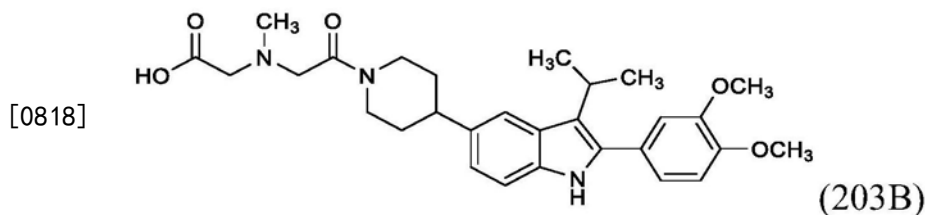


[0814] 中间体203A:N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-甲基甘氨酸叔丁酯



[0816] 将2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙酮(16.8mg,0.037mmol)悬浮于在含有特氟隆涂覆的搅拌棒的1-打兰小瓶中的DCM(369 $\mu$ l)中。接下来,将2-(甲基氨基)乙酸叔丁酯,HCl(6.71mg,0.037mmol)添加到反应小瓶中,接着添加DIPEA(19.35 $\mu$ l,0.111mmol)。将小瓶加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌20h。将另外的DCM(约250 $\mu$ L)添加到该小瓶中。将另外的2-(甲基氨基)乙酸叔丁酯,HCl(4mg)添加到该小瓶中,并且将反应混合物在室温下搅拌22h。添加另外的DIPEA(19.35 $\mu$ l,0.111mmol),并且将反应混合物加热至40 $^{\circ}$ C持续40min。在室温下继续搅拌26h。从反应中蒸发过量的溶剂。将所得黄色残余物溶解于DMF(约1.2mL)中,并且在LCMS系统上通过制备型HPLC纯化,根据所希望的产物质量离子触发级分收集。使用Biotage V-10蒸发器将含有产物的级分合并到涂焦油的20mL闪烁小瓶中,得到2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基氨基)乙酸叔丁酯,TFA盐(19.2mg,0.017mmol,46.0%产率),为亮黄色固体。LC停留时间0.93min[B1]。 $M/z$   $[M+H]^+=564.5$ 。

[0817] 中间体203B:N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-甲基甘氨酸



[0819] 将反应混合物置于含有特氟隆涂覆的搅拌棒的1打兰小瓶中。将2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基氨基)乙酸叔丁酯,TFA(19.2mg,0.028mmol)称入该小瓶中。使用在二噁烷中的4N HCl(500 $\mu$ L,2.000mmol)除去叔丁基持续40min。然后将三异丙基硅烷(10 $\mu$ L)添加到反应混合物中,并且在室温下继续搅拌另外1.5h。蒸发掉过量的溶剂和HCl,得到粗N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-甲基甘氨酸,HCl盐(14.2mg,0.28mmol),使其直接进行随后的偶联反应。LC停留时间0.81min[B1]。 $m/z$   $[M+H]^+=508.4$ 。

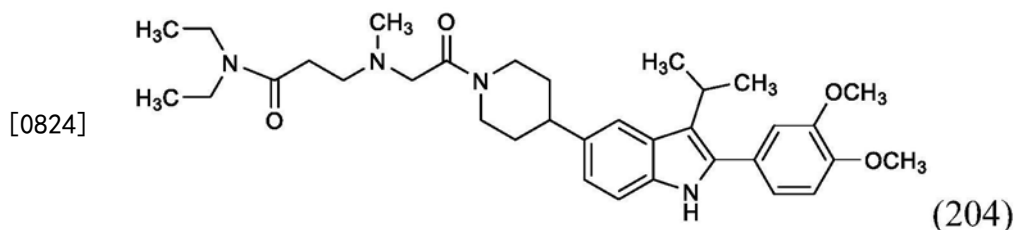
[0820] 实施例203:



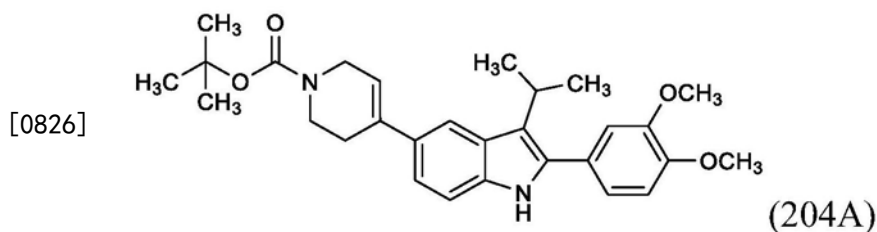
[0821] 将N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-甲基甘氨酸, HCl盐(14.2mg, 0.28mmol)溶解于DCM(500 $\mu$ L)和DIPEA(14.84 $\mu$ L, 0.085mmol)中。将二乙基胺(7.40 $\mu$ L, 0.071mmol)添加到反应混合物中。接下来, 将HATU(16.16mg, 0.042mmol)添加到反应混合物中, 接着添加DMF(500 $\mu$ L)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在氮气流下蒸发掉过量的DCM, 并且将DMF(约0.6mL)添加到剩余的溶液中。将产物通过制备型HPLC纯化, 并且在减压下从含有产物的级分中蒸发溶剂, 得到2-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-N,N-二乙基乙酰胺, TFA(5.0mg, 6.65 $\mu$ mol, 23.47%产率), 为亮黄色玻璃状物。LC停留时间0.89min[B1]。M/z[M+H]<sup>+</sup>=563.5。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 7.58(s, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.10-7.05(m, 2H), 7.03-6.98(m, 1H), 4.70(d, J=13.0Hz, 1H), 4.35(br.s., 4H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.85-3.77(m, 1H), 3.49(q, J=6.7Hz, 2H), 3.42-3.35(m, 2H), 3.31-3.26(m, 1H), 3.07(s, 3H), 2.98-2.85(m, 2H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.85(td, J=12.9, 4.4Hz, 1H), 1.74(td, J=12.9, 4.1Hz, 1H), 1.48(d, J=7.3Hz, 6H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0822] 实施例204

[0823] 3-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)-N,N-二乙基丙酰胺



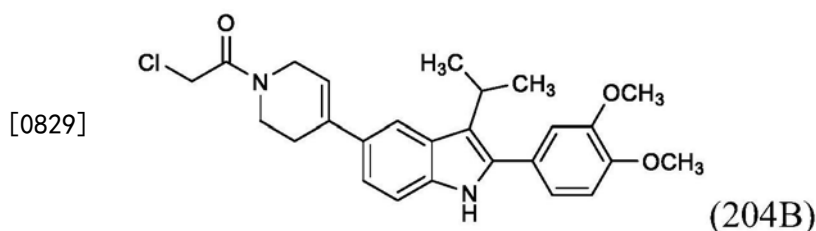
[0825] 中间体204A: 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0827] 将5-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(110mg, 0.334mmol)溶解于在含有特氟隆覆盖的搅拌棒的2打兰小瓶中的THF(3335 $\mu$ L)中。将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(155mg, 0.500mmol)添加到该小瓶中, 接着添加磷酸三钾(500 $\mu$ L, 1.001mmol)。使用鼓泡通过溶液的N<sub>2</sub>流将反应混合物脱气1min, 然后将第二代Xphos预催化剂(7.87mg, 10.01 $\mu$ mol)添加到反应混合物中。将反应混合物置于N<sub>2</sub>气氛下, 并且在搅拌下加热至60 $^{\circ}$ C保持16h。允许该反应混合物冷却至室温。在N<sub>2</sub>流下从反应混合物中蒸发过量的THF。将EtOAc(约3mL)和水(1mL)添加到反应混合物中, 并且分离所得有机相和水相。从有机相中蒸发过量的溶剂。将残余物溶解于DCM(约4mL)中, 并且在IscoRf仪器上通过快速色谱使用24g SiO<sub>2</sub>柱并且用乙酸乙酯和己烷洗脱来纯化。获得4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

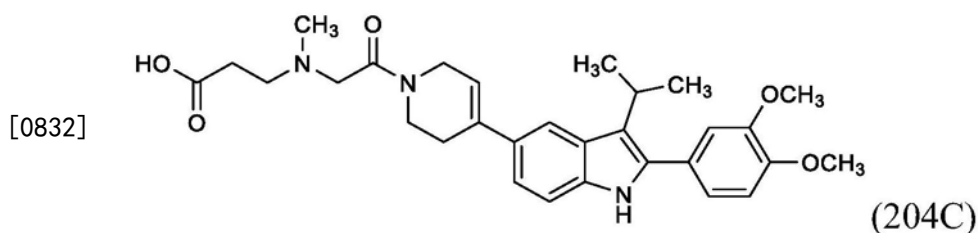
(114.1mg, 0.215mmol, 64.6%产率), 为浅粉色固体。LC停留时间1.25min [B1]。m/z [M+H]<sup>+</sup> = 477.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 4.13 (d, J=2.4Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.38 (五重 (quin), J=7.1Hz, 1H), 2.67 (br. s., 2H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (d, J=7.0Hz, 6H)。

[0828] 中间体204B: 2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮



[0830] 将4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(35mg, 0.073mmol)添加到含有特氟隆涂覆的搅拌棒的1打兰小瓶中。接下来, 将在1,4-二噁烷(184 $\mu$ l, 0.734mmol)中的4N HCl添加到该小瓶中, 并且将该小瓶加盖。将反应混合物在室温下搅拌40min。从反应中蒸发过量的溶剂和HCl。将残余物悬浮于DCM(1836 $\mu$ l)中, 并且添加DIPEA(32.1 $\mu$ l, 0.184mmol) (颜色从绿色变成黄色悬浮液), 接着添加氯乙酰氯(6.44 $\mu$ l, 0.081mmol) (悬浮液中的固体逐渐溶解)。将反应混合物在室温下搅拌1.75h。将另外的氯乙酰氯(2.5 $\mu$ L)添加到反应混合物中, 并且将反应混合物搅拌1h。从反应中蒸发过量的溶剂。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(各1.5mL)之间分配, 分离, 并且将水相用EtOAc(2 $\times$ 1.5mL)再萃取另外2次。将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且蒸发掉过量的溶剂。获得2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮(37.5mg, 0.066mmol, 90%产率), 为棕色固体。LC停留时间1.05min [B1]。m/z [M+H]<sup>+</sup> = 453.2。

[0831] 中间体204C: 3-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)丙酸



[0833] 将2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙酮(37.5mg, 0.083mmol)溶解于在含有特氟隆涂覆的搅拌棒的2打兰小瓶中的NMP(394 $\mu$ l)。将3-(甲基氨基)丙酸(12.81mg, 0.124mmol)和DIPEA(21.69 $\mu$ l, 0.124mmol)添加到反应混合物中, 将反应混合物用N<sub>2</sub>脱气, 然后加热至65 $^{\circ}$ C过夜(16h)。允许该反应混合物冷却至室温。将DMF(1.2mL)添加到反应中, 并且将反应混合物通过HPLC纯化。使用Biotage V-10浓缩器将含有产物的级分合并到涂焦油的20mL闪烁小瓶中。获得3-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-氧代乙

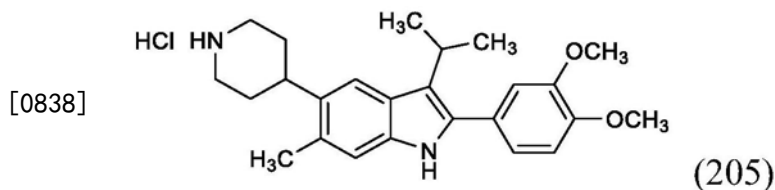
基) (甲基) 氨基) 丙酸 (17.1mg, 0.033mmol, 39.8% 产率), 为亮黄色固体。LC停留时间 0.81min [B1]。m/z [M+H]<sup>+</sup> = 520.4。

[0834] 实施例204:

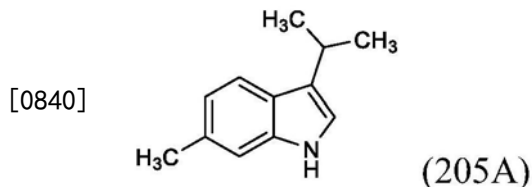
[0835] 将反应混合物置于含有特氟隆涂覆的搅拌棒的1打兰小瓶中。将3-((2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基)丙酸 (17.1mg, 0.033mmol) 转移到该小瓶中。将DCM (329μl) 和DIPEA (17.24μl, 0.099mmol) 添加到该小瓶中, 接着添加PyBOP (22.26mg, 0.043mmol), 然后添加二乙基胺 (6.88μl, 0.066mmol)。将小瓶加盖, 并且将反应混合物 (透明橙色溶液) 在室温下搅拌2.5h。将另外的二乙基胺 (6.88μl, 0.066mmol) 添加到反应混合物中。将反应混合物在室温下搅拌18h。从反应混合物中蒸发过量的溶剂。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (各1.5mL) 之间分配, 分离各相, 并且将水相用3×1mL EtOAc萃取。从合并的有机萃取物中蒸发过量的溶剂。将5%钨碳 (湿) (10mg, 0.033mmol), MeOH (1.5mL) 和甲酸铵 (20.75mg, 0.329mmol) 添加到含有残余物的小瓶中, 并且将小瓶加盖并且加热至65℃持续2h。允许冷却反应混合物至室温并且通过硅藻土过滤, 并且在N<sub>2</sub>流下从滤液中蒸发过量的溶剂。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒; 流动相A: 5:95乙腈: 具有10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有10mM乙酸铵的水; 梯度: 在20分钟内31-71%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流量: 20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。将材料通过制备型LC/MS用以下条件进一步纯化: 柱: XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒; 流动相A: 5:95乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有0.1%三氟乙酸的水; 梯度: 在20分钟内30-70%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流量: 20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥。产物的产率为4.2mg, 并且通过LCMS分析, 其估计纯度为90%。在氘代DMSO中获得质子NMR。LC停留时间1.85min [B1]。M/z [M+H]<sup>+</sup> = 577.3。

[0836] 实施例205

[0837] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶



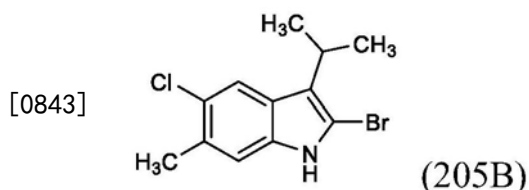
[0839] 中间体205A: 6-甲基-3-异丙基-1H-吡啶



[0841] 向250ml圆底烧瓶中充填三乙基硅烷 (29.4ml, 184mmol)、三氯乙酸 (15.0g, 92.0mmol) 和甲苯 (75mL)。将溶液加热至70℃, 然后通过加料漏斗滴加5-溴-1H-吡啶 (8.0g, 61.0mmol) 和丙酮 (4.27g, 73.6mmol) 在甲苯 (25mL) 中的溶液。将所得棕色溶液在90℃下加热持续4h。将溶液冷却至10℃, 用2M磷酸钾溶液淬灭并且用乙醚稀释。将有机层分离, 干燥

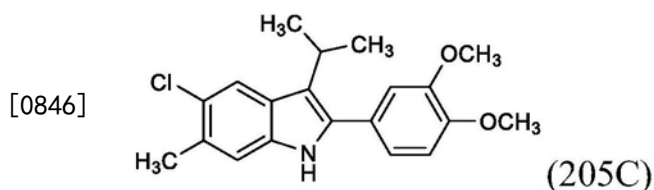
并且在真空下浓缩,得到粗化合物。将粗产物用硅胶色谱(ISCO 750g柱)用在己烷中的0-15%乙酸乙酯经12分钟的运行时间洗脱来纯化,以给出6-甲基-3-异丙基-1H-吡啶(5.41g, 31%产率),为褐色固体。LCMS停留时间1.17min。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :174 (M-H)。

[0842] 中间体205B:2-溴-5-氯-3-异丙基-6-甲基-1H-吡啶



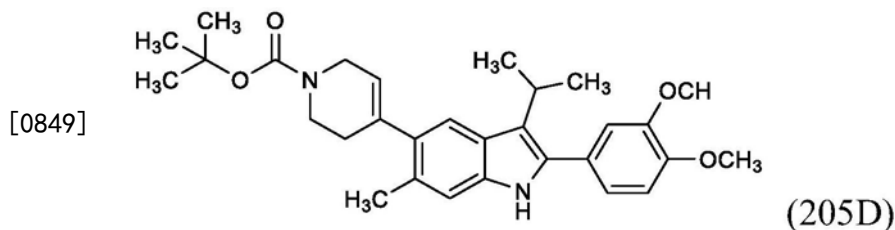
[0844] 向100ml圆底烧瓶中添加3-异丙基-6-甲基-1H-吡啶(1.090g, 6.29mmol)和乙腈(10mL)。将NBS(1.064g, 5.98mmol)溶解于5ml乙腈中并且通过移液器经3分钟滴加到反应混合物中。然后向此紫/棕色液体中添加NCS(0.840g, 6.29mmol),并且将小瓶加盖并且加热至80℃持续35分钟。将反应用10%亚硫酸钠溶液(2ml)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且将内容物倒入分液漏斗。添加水并且分离各层。将有机物用饱和氯化钠溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到2-溴-5-氯-3-异丙基-6-甲基-1H-吡啶(1.88g, 100%产率)。出于降低分解的原因,将材料储存在-35℃。LCMS停留时间1.20min。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :278 (M-H)。

[0845] 中间体205C:5-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-1H-吡啶



[0847] 向40ml反应小瓶中添加2-溴-5-氯-3-异丙基-6-甲基-1H-吡啶(0.400g, 1.396mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.267g, 1.465mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.028g, 0.035mmol)、THF(7ml)和3M磷酸三钾溶液(1.396mL, 4.19mmol)。将反应混合物用氮气脱气5分钟,并且然后在60℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并且用乙酸乙酯和水稀释。将混合物转移至分液漏斗,并且分离各层。然后将有机物用饱和氯化钠溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将残余物固载到40g ISCO柱上,将其用0-30%乙酸乙酯/己烷洗脱,其中运行时间为12分钟。将合并的级分浓缩,得到5-氯-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-1H-吡啶(0.112g, 23%产率),为白色固体。LCMS停留时间1.27min。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :344 (M-H)。

[0848] 中间体205D:4-(3-异丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0850] 向在40ml反应小瓶中的5-溴-3-异丙基-1H-吡啶(0.112g, 0.326mmol)、4-(4,4,5,

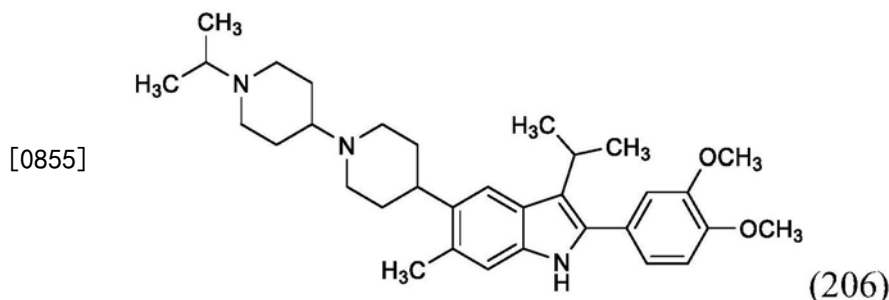
5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.121g, 0.391mmol)的混合物中添加THF(3mL),接着添加3M磷酸三钾水溶液(0.326mL,0.927mmol)。将所得反应混合物用特氟隆衬里的压力帽密封,并且用氮气脱气10分钟。然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.013g,0.016mmol),并且将所得悬浮液再脱气5分钟。将所得反应混合物在80℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(100mL)稀释,倒入分液漏斗并且用水(2×50mL)洗涤。然后将收集的有机物用饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以给出粗产物。将粗材料使用硅胶色谱纯化(12g ISC0柱),其中用在己烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱。收集级分并且将其浓缩以给出4-(3-异丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯,为褐色固体。LCMS停留时间1.19min[F1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:490(M-H)。

[0851] 实施例205:

[0852] 将4-(3-异丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯溶解于甲醇中,并且在氮气气氛下添加Pd(OH)<sub>2</sub>(0.023g,0.033mmol)。将容器放置在帕尔装置上,并且进行氮气泵送/吹扫3次。在这之后,进行第二氮气泵送/吹扫。将容器抽排并且用氢气充填至55psi。允许在室温下摇动反应混合物持续16小时。通过槽纹滤纸将悬浮液过滤并且浓缩至干。向其中添加4M HCl/二噁烷(2mL),并且在室温下将反应混合物搅拌30分钟。除去挥发物,并且收集2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(0.056g,43%产率),为微棕色残余物。将20mg粗固体通过制备型LC/MS用以下条件进一步纯化:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:具有10mM乙酸铵的水;梯度:在20分钟内15-100%B,然后在100%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.49min。MS(E<sup>-</sup>)m/z:393(M-H)。(2)LC停留时间=1.46min。MS(E<sup>-</sup>)m/z:393(M-H)。

[0853] 实施例206

[0854] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲基-1H-吡啶二氟乙酸

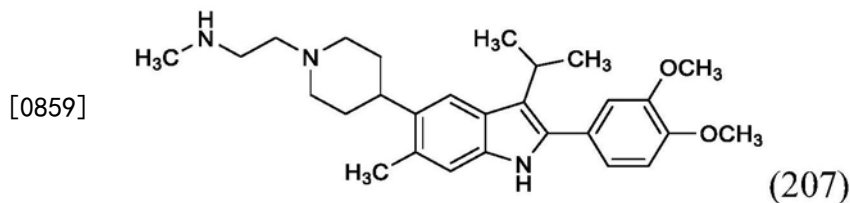


[0856] 向2打兰反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(0.050g,0.117mmol)和DMF(1mL)。向其中添加TEA(0.081mL,0.583mmol)和1-异丙基哌啶-4-酮(0.016g,0.117mmol)和滴乙酸。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且添加氰基硼氢化钠(0.022g,0.350mmol),并且在室温下继续搅拌16小时。添加甲醇(0.1mL),并且将样品浓缩至干。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:

Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在20分钟内0-100%B,然后在100%B下保持3分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲基-1H-吡啶二(三氟乙酸(0.0104g, 17%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.73min[C1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:518(M-H)。(2) LC停留时间=1.33min[D1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:518(M-H)。

[0857] 实施例207

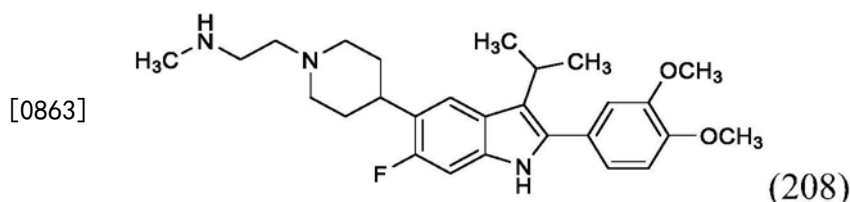
[0858] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺



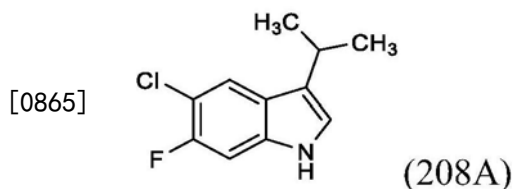
[0860] 向2打兰小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(0.050g, 0.117mmol)、DCM(5mL)、TEA(0.425mL, 3.05mmol)、甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.030g, 0.175mmol)和乙酸(0.035mL, 0.610mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,并且然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.388g, 1.831mmol)。将反应混合物设置在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM和水稀释,并且将内容物转移至分液漏斗。分离各层,并且将有机物用饱和氯化钠溶液洗涤。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至大约1mL,并且向其中添加到在二噁烷(2mL)中的4M HCl。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,然后浓缩。将残余物吸纳于DMF(1mL)中,并且将固体通过0.45微米注射器过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在20分钟内0-100%B,然后在100%B下保持3分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲基-1H-吡啶-di(三氟乙酸(0.0165g, 31%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.67min[C1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:450(M-H)。(2) LC停留时间=1.30min[D1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z:450(M-H)。

[0861] 实施例208

[0862] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙-1-胺

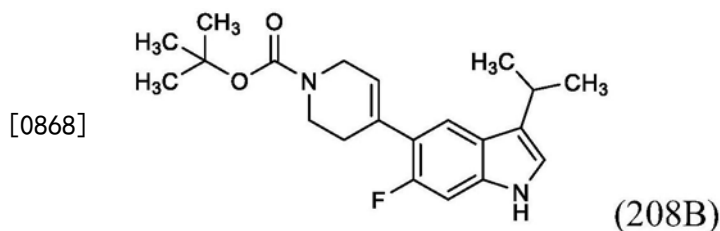


[0864] 中间体208A:5-氯-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶



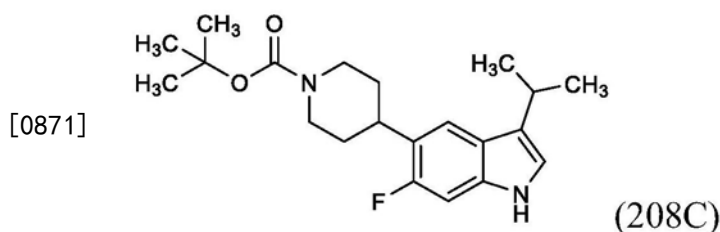
[0866] 向250ml圆底烧瓶中充填三乙基硅烷(2.83ml, 17.69mmol)、三氯乙酸(1.45g, 8.85mmol)和甲苯(10mL)。将溶液加热至70℃, 然后通过加料漏斗滴加5-氯-6-氟-1H-吲哚(1.0g, 5.90mmol)和丙酮(0.52g, 7.08mmol)在甲苯(20mL)中的溶液。将所得棕色溶液在90℃下加热持续2.5小时。将溶液冷却至10℃。用2M磷酸钾溶液将反应淬灭。将混合物用乙醚稀释。将有机层分离, 干燥并且在真空下浓缩, 得到粗化合物。将粗产物用硅胶色谱(ISCO 24g柱)用在己烷中的0-40%乙酸乙酯经10分钟的运行时间洗脱来纯化, 以给出5-氯-6-氟-3-异丙基-1H-吲哚(1.1g, 88%产率), 为油。LCMS停留时间1.21min[B1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 212/214(M-H)。

[0867] 中间体208B: 4-(6-氟-3-异丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[0869] 向在250ml圆底烧瓶中的5-氯-6-氟-3-异丙基-1H-吲哚(1.790g, 8.46mmol)、2代XPhos预催化剂(0.166g, 0.211mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2.75g, 8.88mmol)的混合物添加THF(25mL), 接着添加3M磷酸三钾水溶液(8.46mL, 25.4mmol)。该烧瓶装配有回流冷凝器和隔膜。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除, 并且将反应混合物在50℃下加热1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释, 倒入分液漏斗中, 并且用水(2×50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且将滤液在真空中浓缩以给出粗产物。将粗产物用硅胶色谱(ISCO 40g柱)用在己烷中的0-50%乙酸乙酯经12分钟的运行时间洗脱来纯化, 以给出4-(6-氟-3-异丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.4g, 55%产率), 为油。LCMS停留时间1.24min[B1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 359(M-H)。

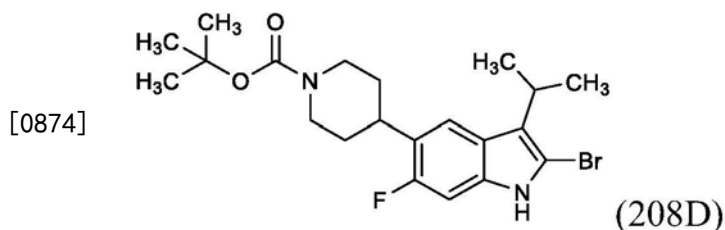
[0870] 中间体208C: 4-(6-氟-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0872] 向100ml圆底烧瓶中添加4-(6-氟-3-异丙基-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1.4g, 3.91mmol)和乙酸乙酯(5mL)。将烧瓶用氮气

吹扫,并且添加Pd/C (0.325g, 0.305mmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液用甲醇(100ml)稀释,并且通过槽纹滤纸过滤,并且将滤液在真空中浓缩。收集4-(6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.10g, 88%产率),为灰白色固体。LC停留时间1.25min [B1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 361 (M-H)。

[0873] 中间体208D: 4-(2-溴-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0875] 在0℃下向4-(6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g, 2.77mmol)在DCM(20mL)中的溶液中通过加料漏斗经10分钟滴加在DCM(20mL)中的NBS(0.469g, 2.64mmol)。将产生的棕色溶液在室温下搅拌15分钟。将反应用10%亚硫酸钠溶液(5mL)淬灭。将残余物用DCM(50mL)和水(20mL)稀释,并且将混合物倒入分液漏斗中。将水层分离。然后将有机物用饱和氯化钠溶液(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以给出粗化合物。将粗材料通过ISCO使用24g二氧化硅柱用在己烷中的0-100%乙酸乙酯洗脱来纯化。将合并的级分浓缩以给出4-(2-溴-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.4g, 33%产率),为褐色固体。LC停留时间1.23min [B1]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 439/441 (M-H)。

[0876] 实施例208:

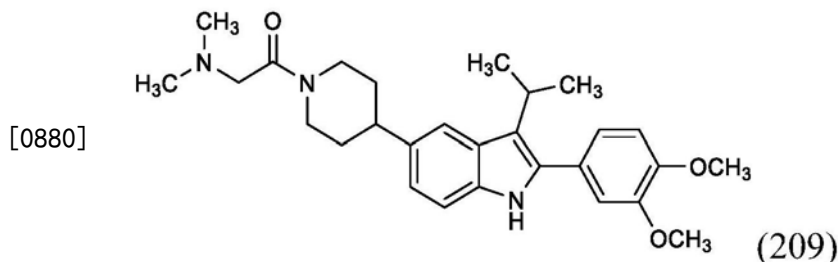
[0877] 向2打兰反应小瓶中添加4-(2-溴-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.300g, 0.683mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.128g, 0.683mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.028g, 0.034mmol)、THF(7mL)和3M磷酸三钾溶液(0.68mL, 2.05mmol)。将反应混合物用氮气脱气5分钟,并且然后在60℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温并且用乙酸乙酯和水稀释。将混合物转移至分液漏斗,并且分离各层。然后将有机物用饱和氯化钠溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至干。将残余物溶解于DCM(1mL)中,并且装载到12g ISCO柱上,将其用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱,其中运行时间为10分钟。将合并的级分浓缩以给出(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.175g, 52%产率),为白色固体。向其中添加DCM(0.5mL)和在二噁烷(2mL)中的4M HCl。将反应混合物加盖并且在室温下搅拌1小时,然后在氮气流下浓缩至干,以给出2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸(0.112g, 45%产率)。向在2打兰反应小瓶中的此中间体(0.025g, 0.063mmol)中添加DCM(1mL)、TEA(0.040mL, 0.503mmol)、甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.013g, 0.076mmol)和1滴乙酸。将混合物在室温下搅拌1小时,并且然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.043g, 0.201mmol)。将反应混合物设置在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM和水稀释,并且将内容物转移至分液漏斗。分离各层,并且将有机物用饱和氯化钠溶液洗涤。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩至大约1mL。接下来,添加在二噁烷(2mL)中的4M HCl。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,然后浓缩。将残余物吸纳于DMF(1mL)中,并且将固体通过0.45微米注射器过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件纯化:柱:XBridge



C18, 19×200mm, 5μm微粒; 流动相A: 5:95乙腈: 具有10mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有10mM乙酸铵的水; 梯度: 在19分钟内20-60%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流量: 20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥, 以给出2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氟-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(0.006g, 25%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1) LC停留时间1.65min[C1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 454 (M-H)。(2) LC停留时间=1.22min[D1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 454 (M-H)。

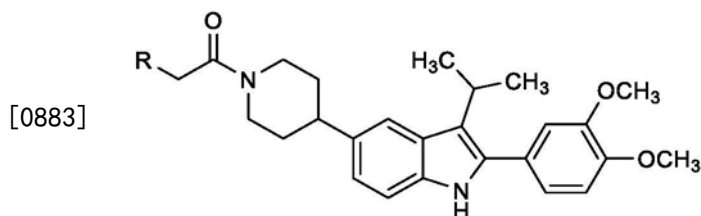
[0878] 实施例209

[0879] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮



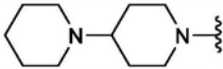
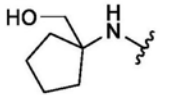
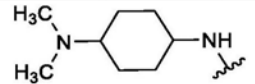
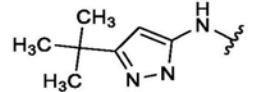
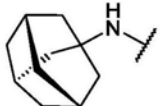
[0881] 将2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮(0.02g, 0.044mmol) 和DIPEA(0.012mL, 0.066mmol) 添加到THF(1mL) 中。搅拌溶液。将二甲基胺(2.378mg, 0.053mmol) 添加到反应溶液中。将所得反应混合物在25℃下搅拌4h。将反应混合物浓缩。将粗产物溶解于乙酸乙酯中。将其用水洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩。使用制备型TLC板将粗产物用5%甲醇:95%氯仿洗脱来纯化。收集产物(2.5g, 12.3%产率)。LC停留时间=1.779min[C]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 464.2 (M+H)。

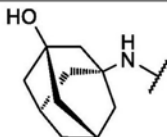
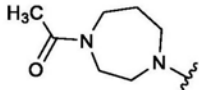
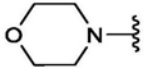
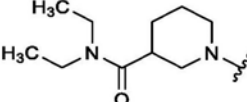
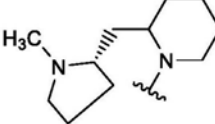
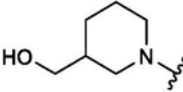
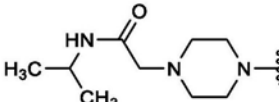
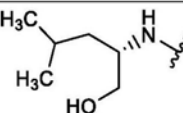

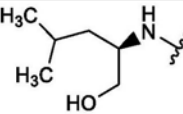
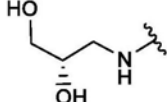
[0882] 根据描述于实施例209中的通用程序制备以下实施例。



[0884] 表13

[0885]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
210	-NH(CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> )	494.2	1.332	F
211		587.4	1.201	F
212	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	480.2	1.246	F
213		534.2	1.46	F
214	-NH(CH <sub>2</sub> CN)	475.2	1.402	F
215		561.2	1.187	F
216		558.2	1.557	F
217		570.2	1.704	F

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
218		586.2	1.397	F
219	-NH(CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	522.2	1.442	F
220	-NH(CH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> )	510.2	1.297	F
221	-NH(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )	518.2	1.575	F
222		561.2	1.342	F
223		506.2	1.363	F
224		603.4	1.609	F
225		601.4	1.283	F
226		534.2	1.365	F
227	-N(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	492.2	1.445	F
228	-NH(CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub> )	493.2	1.417	E
229		604.3	1.746	E
230	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	524.2	1.364	E
231		536.2	1.723	E
232		533.2	1.261	E
233	-NH(CH(CH <sub>2</sub> OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	508.2	1.526	E
234		536.2	1.733	E
235		510.2	1.318	E

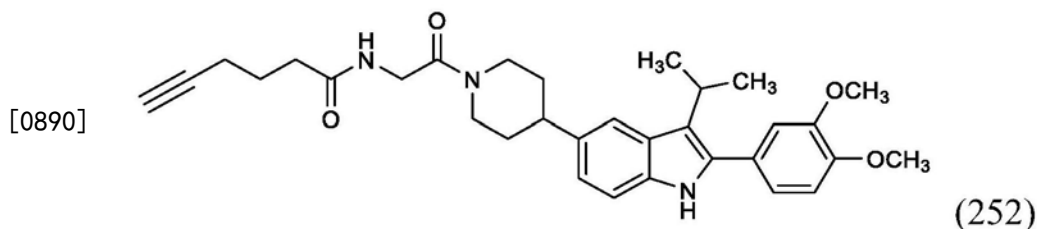
[0886]

[0887]

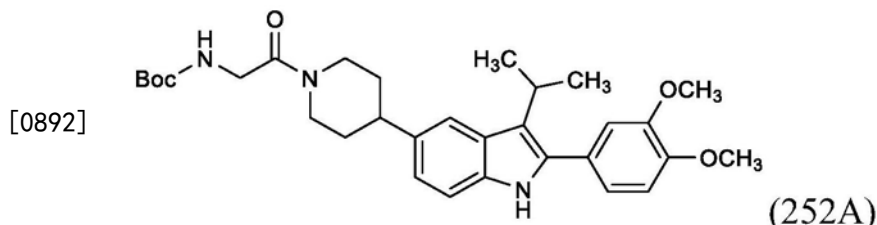
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
236		520.2	1.512	E
237	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> )	508.2	1.38	E
238		520.2	1.456	E
239		533.2	1.424	E
240		547.2	1.53	E
241		602.4	1.43	E
242	-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	494.2	1.479	E
243		534.2	1.449	E
244		547.3	1.406	E
245		576.2	1.589	E
246		534.2	1.406	E
247		603.5	2.01	E
248		603.5	2.01	E
249		534.4	2.21	E
250		534.4	2.26	E
251		540.4	1.728	C1

[0888] 实施例252

[0889] N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-5-炔基酰胺

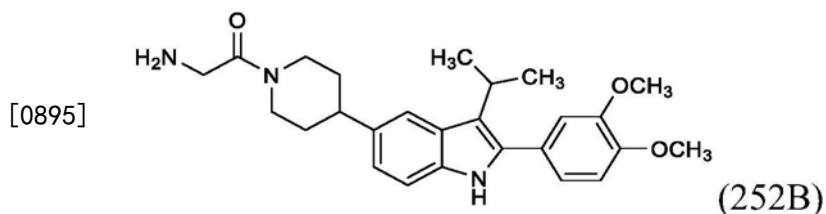


[0891] 中间体252A: (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯



[0893] 在室温下向2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯 (0.2g, 0.528mmol) 和2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸 (0.093g, 0.528mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.277mL, 1.585mmol) 和HATU (0.201g, 0.528mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。在真空下除去DMF。然后用冰水将反应淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩, 得到粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用12g二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱在CHCl<sub>3</sub>中的5%甲醇中, 将级分合并并且浓缩, 以提供 (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.18g, 63.6% 产率), 为灰白色固体。LC停留时间=1.16min[B]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 536.3 (M+H)。

[0894] 中间体252B: 2-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



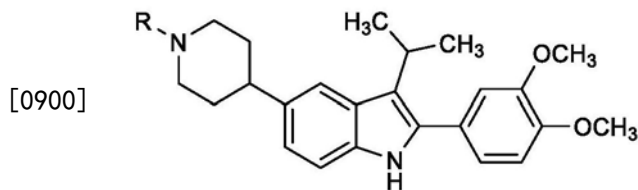
[0896] 在室温下向 (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.2g, 0.373mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加TFA (0.029mL, 0.373mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物质浓缩, 得到粗化合物。将粗产物与乙醚 (2×5mL) 一起磨碎并且然后干燥, 得到2-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙酮 (0.16g, 98% 产率), 为灰白色固体。LC停留时间=1.00min[B]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 436.3 (M+H)。

[0897] 实施例252:

[0898] 在室温下向2-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙酮 (0.2g, 0.459mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加己-5-炔酸 (0.051g, 0.459mmol)、DIPEA (0.241mL, 1.378mmol) 和HATU (0.175g, 0.459mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。在真空下除去DMF, 并且将残余物用10%NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 稀释, 并且用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且浓缩, 以得到粗化合物。将粗产物通

过制备型HPLC纯化,以提供N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-5-炔基酰胺(46mg,18.91%产率),为灰白色固体。。LC停留时间=1.93min[F]

[0899] 根据描述于实施例252中的通用程序使用2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶制备以下实施例。

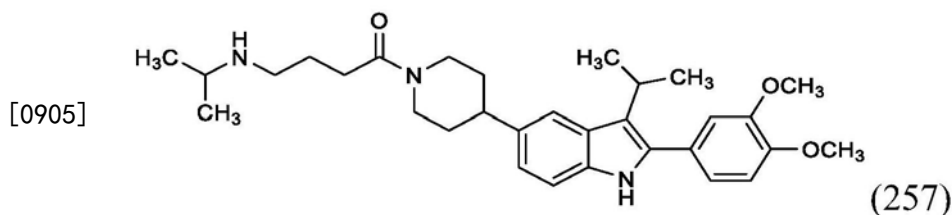


[0901] 表14

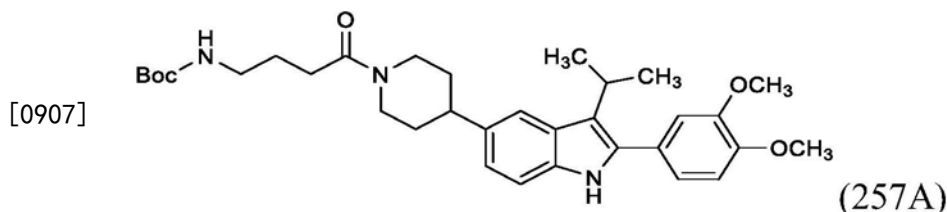
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
253		464. 40	1.57	E
254		465.2	1.814	E
255		465.2	1.828	E
256	-C(O)CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>3</sub> )	450.4	1.425	E

[0903] 实施例257

[0904] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-(异丙基氨基)丁-1-酮



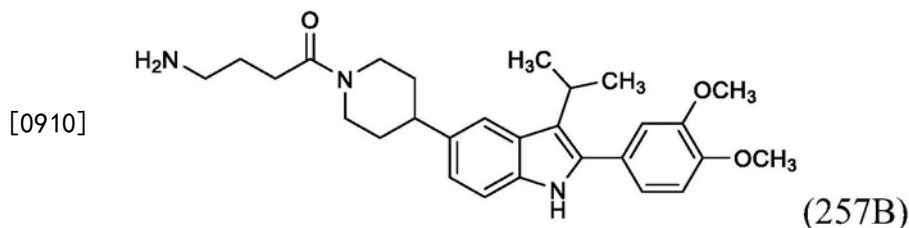
[0906] 中间体257A: (4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯



[0908] 将2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(0.1g,0.264mmol)溶解于DMF(2mL)中。将DIPEA(0.231mL,1.321mmol)和BOP(0.140g,0.317mmol)添加到反应溶液中,接着滴加4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(0.054g,0.264mmol)。将所得反应混合物

在25℃下搅拌12h。将反应混合物浓缩。将粗产物溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液用水洗涤。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且浓缩,以得到(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.14g,94%产率),为灰白色固体。LC停留时间=2.184min[A]。MS( $\text{E}^-$ )m/z:564.6(M+H)。

[0909] 中间体257B:4-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮



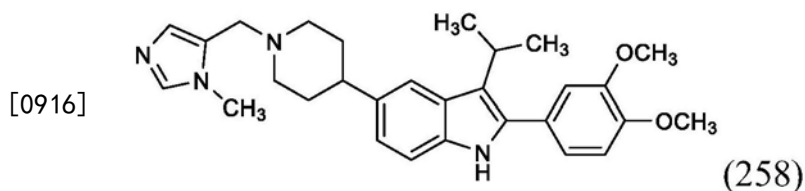
[0911] 将(4-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.14g,0.248mmol)溶解于DCM(2mL)中。接下来,将在二噁烷中的4M HCl(0.310mL,1.242mmol)添加到溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物用DCM稀释并且添加10%碳酸氢钠。将有机层分离,将水层用DCM(2×20mL)萃取2次,将合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且浓缩,得到4-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(0.05g,0.108mmol),为淡黄色固体。LC停留时间=0.94min[B]。MS( $\text{E}^-$ )m/z:464.2(M+H)。

[0912] 实施例257:

[0913] 将4-氨基-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-1-酮(0.05g,0.108mmol)和丙-2-酮(6.26mg,0.108mmol)溶解于THF(1mL)中。将异丙醇钛(IV)(0.077g,0.270mmol)添加到反应中,并且将反应混合物在60℃下在氮气下搅拌12h。达到25℃后,添加氰基硼氢化钠(0.014g,0.216mmol)并且在25℃下搅拌4h。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,并且用水(2×10mL)洗涤,并且将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-4-(异丙基氨基)丁-1-酮(2mg,3.67%产率),为灰白色固体。LC停留时间=1.562min[C1]。MS( $\text{E}^-$ )m/z:506.2(M+H)。

[0914] 实施例258

[0915] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡啶



[0917] 通过滴加三乙基胺将2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶, HCl(25mg,0.060mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中和(通过pH试纸检查)。在室温下将该溶液添加到含有1-甲基-1H-咪唑-5-甲醛(9.95mg,0.090mmol)、乙酸(0.01mL,0.175mmol)的小瓶中。将混合物在室温下搅拌16h。将三乙酰氧基硼氢化钠(19.15mg,0.090mmol)添加到

反应混合物中,并且将混合物在室温下搅拌另外6h。将反应混合物通过反相制备型LCMS纯化,以提供2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(1-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯(1.27mg,4.34%产率,97.2%纯度),为淡色固体。LC停留时间=1.734min [E]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 473.2 (M+H)。

[0918] 根据描述于实施例258中的通用程序制备以下实施例。

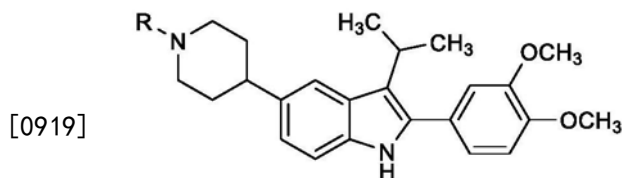


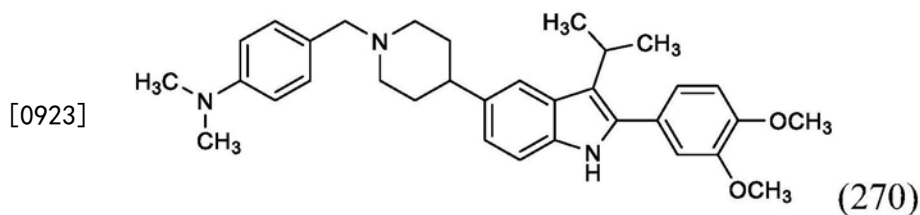
表 15

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
259		473.2	1.415	E
260		562.2	1.853	E
261		476.2	2.114	E
262		473.2	1.731	E
263		535.2	1.938	E
264		494.2	2.316	E
265	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	463.2	2.203	E
266		473	1.21	D1
267		473	1.22	D1
268		459	1.19	D1
269		537.2	2.633	E

[0921] 实施例270

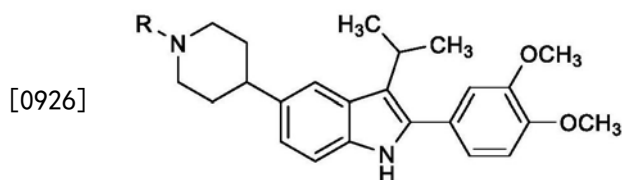
[0922] 4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯胺



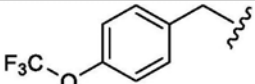


[0924] 将2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚HCl (25mg, 0.060mmol) 在DCM(1ml)中的溶液用三乙胺中和,然后用水(2mL)稀释,用DCM(2×10mL)萃取。蒸发溶剂,得到化合物。在单独的小瓶中,取氯化锌(10mg)和氰基硼氢化钠(25mg)到甲醇(0.5mL)中,在室温下搅拌1h。然后将小瓶的内容物添加到含有在DCM(0.5mL)中的以上化合物和4-(二甲基氨基)苯甲醛(13.48mg, 0.090mmol)的小瓶中。将反应混合物在室温下搅拌6h。将反应混合物通过制备型HPLC纯化,得到4-((4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)甲基)-N,N-二甲基苯胺(8.99mg, 29.1%产率, 99.7%纯度),为淡色固体。LC停留时间=1.962min[E]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 512.2 (M+H)。

[0925] 根据在实施例270中的通用程序制备以下实施例。

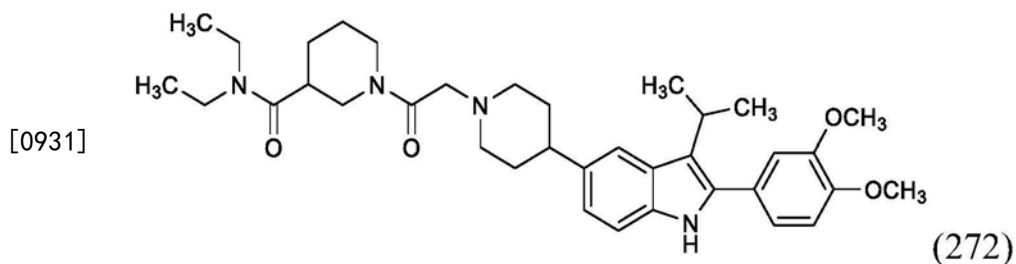


[0927] 表16

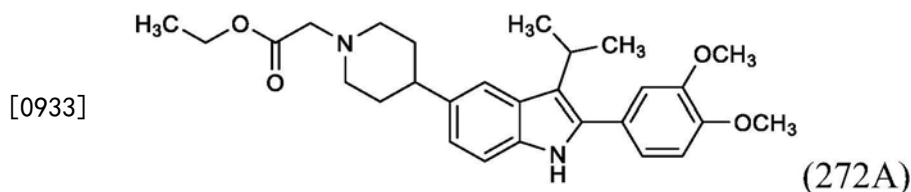
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
271		553.2	2.632	E

[0929] 实施例272

[0930] 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺

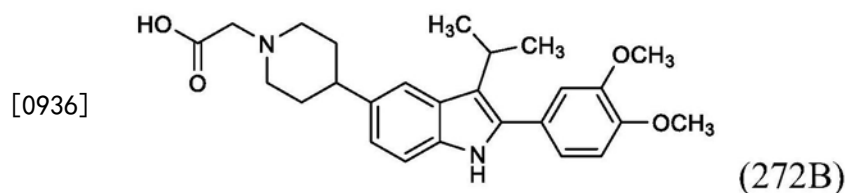


[0932] 中间体272A: 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙酸乙酯



[0934] 向装备有冷凝器和带有橡胶隔膜的氮气U管的25mL双颈烧瓶中充填2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶盐酸盐(400mg,0.964mmol)在THF(10mL)中的溶液。向其中添加DIPEA(3.87mL,22.17mmol)和2-溴乙酸乙酯(0.129mL,1.157mmol)。将混合物在室温下搅拌16h,然后用水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩得到粗化合物(3.2g)。将粗产物通过快速色谱使用24g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在己烷中的20%-25%乙酸乙酯中,收集级分,并且浓缩得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(350mg,78%产率),为淡黄色固体。LC停留时间=2.128min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:465.4(M+H)。

[0935] 中间体272B:2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸

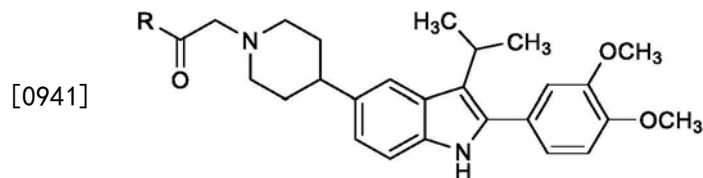


[0937] 在室温下向2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸乙酯(250mg,0.538mmol)在MeOH(2mL)、THF(8.00mL)、和水(8.00mL)中的溶液中添加氢氧化锂(38.7mg,1.614mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物质浓缩,用DCM(3×30mL)萃取,用水(30mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且浓缩,得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸(175mg,73%产率和98%纯度),为灰白色固体。LC停留时间=1.745min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:437.2(M+H)。

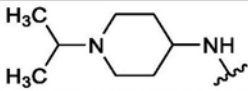
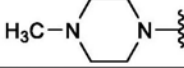
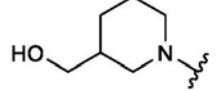
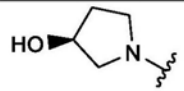
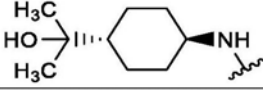
[0938] 实施例272:

[0939] 向2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸(20mg,0.046mmol)和N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(8.44mg,0.046mmol)在DCM(1mL)和DMF(1mL)中的混合物中添加EDC(8.78mg,0.046mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用制备型HPLC纯化,以提供1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酰基)-N,N-二乙基哌啶-3-甲酰胺(7mg,24.8%产率和98%纯度),为淡色固体。LC停留时间=2.741min[E]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:603.4(M+H)。

[0940] 根据在实施例272中的通用程序制备以下实施例。

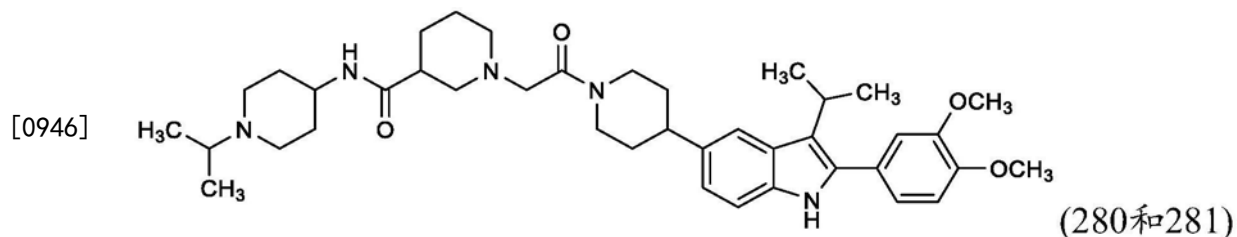


[0942] 表17

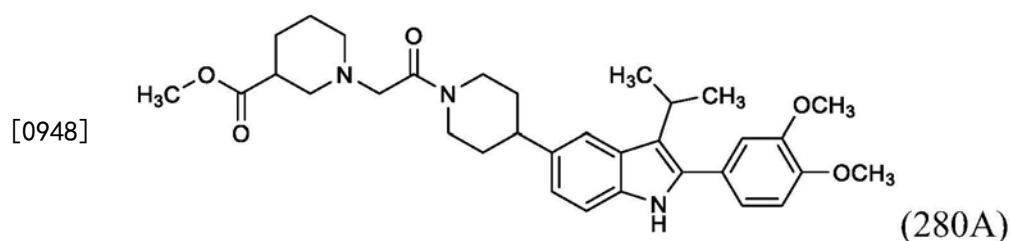
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法	
273		561.4	1.955	F	
274		519.2	1.931	F	
[0943] 275		534.2	2.177	F	
276	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	480.2	2.049	F	
277	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	494.2	2.046	F	
278		506.2	2.076	F	
279		576.2	2.286	F	

[0944] 实施例280和281

[0945] 1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺(对映异构体1和2)

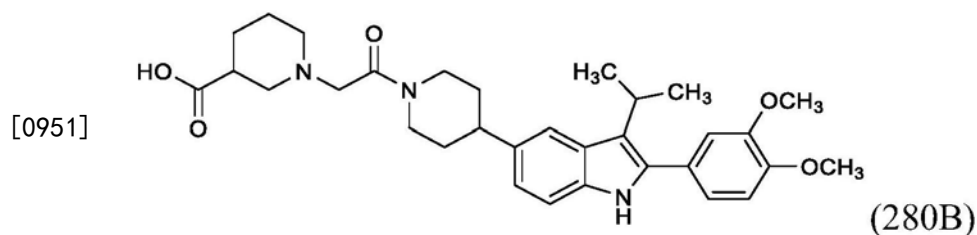


[0947] 中间体280A:1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸甲酯



[0949] 在室温下向2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙酮(0.25g,0.549mmol)和哌啶-3-甲酸甲酯(0.079g,0.549mmol)在THF(5mL)中的混合物中添加DIPEA(0.288mL,1.648mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2.5天。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用水(2×10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将滤液浓缩,以得到粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用12g二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱到在石油醚中的28%乙酸乙酯中,将级分合并并且浓缩,以提供1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸甲酯(0.19g,61.6%产率),为淡黄色固体。LC停留时间=2.114min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:562.5(M+H)。

[0950] 中间体280B:1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸

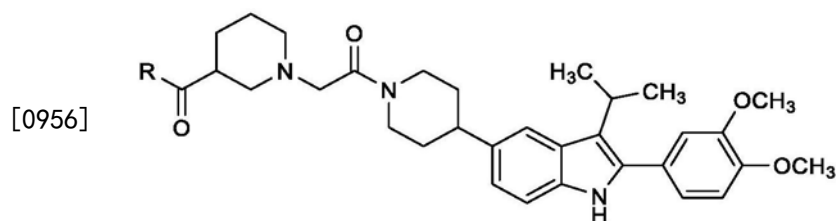


[0952] 在室温下向1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸甲酯(0.19g,0.338mmol)在甲醇(1mL)和THF(1mL)溶剂混合物中的混合物中添加氢氧化锂(0.024g,1.015mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物在真空下浓缩以除去溶剂,将残余物吸纳于1mL水中,并且将水溶液酸化并且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将滤液浓缩,得到1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸(0.16g,86%产率),为灰白色固体。LC停留时间=2.046min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:548.2(M+H)。

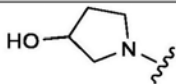
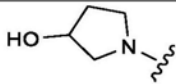
[0953] 实施例280和281:

[0954] 将1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸(0.05g,0.091mmol)溶解于DMF(2mL)中。将DIPEA(0.080mL,0.456mmol)和HATU(0.035g,0.091mmol)添加到反应溶液中,接着添加1-异丙基哌啶-4-胺盐酸盐(0.016g,0.091mmol)。将所得反应混合物在25℃下搅拌12h。将反应混合物浓缩;将残余物溶解于乙酸乙酯中并且用水洗涤,将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩,得到粗化合物。将粗化合物通过制备型HPLC纯化来纯化,收集级分,将其浓缩并且冻干,得到外消旋化合物。然后将该外消旋化合物通过手性SFC分离,以产生对映异构体-1(实施例280,4mg,6.52%产率),LC停留时间=2.517min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:672.4(M+H)和对映异构体-2(实施例281,3mg,4.89%产率),LC停留时间=2.518min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:672.4(M+H)。

[0955] 根据描述于实施例280和281中的通用程序制备以下实施例。

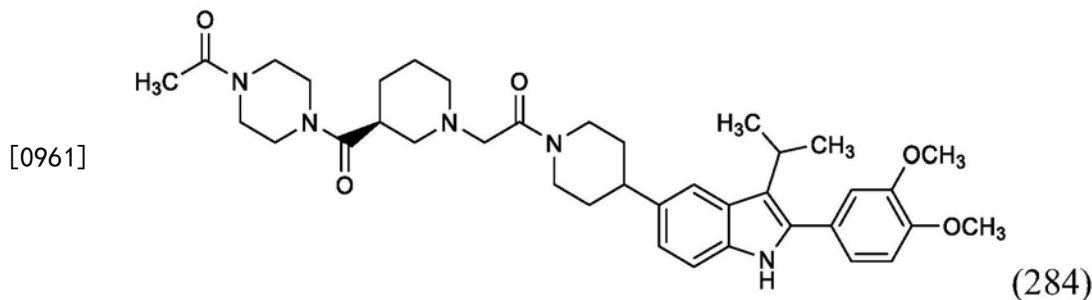


[0957] 表18

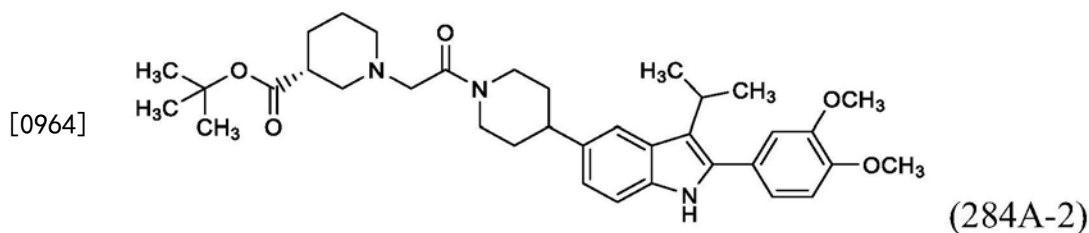
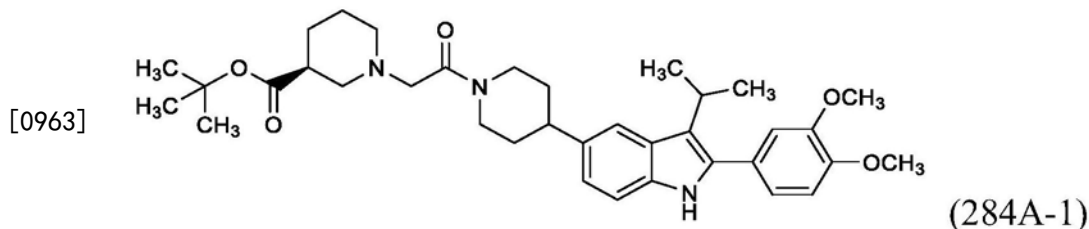
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
[0958] 282		617.4	2.44	E
283		617.4	2.45	E

[0959] 实施例284

[0960] (S)-2-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



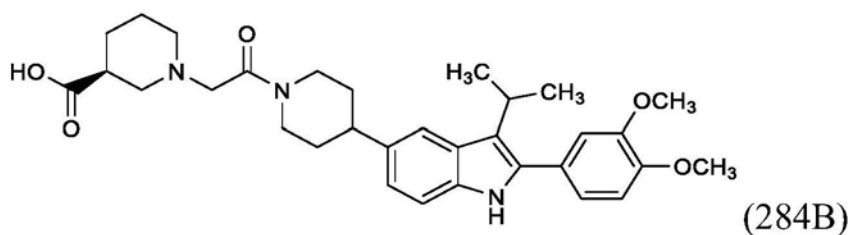
[0962] 中间体284A-1和284A-2: (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸叔丁酯和 (R)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸叔丁酯



[0965] 向装备有冷凝器和带有橡胶隔膜的氮气U管的25mL双颈烧瓶中充填2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮(700mg, 1.538mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液。接下来,在室温下添加DIPEA(1.344mL, 7.69mmol)和哌啶-3-甲酸叔丁酯(855mg, 4.62mmol)。将所得混合物在室温下在氮气下搅拌16h。将反应用水(10mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并且浓缩,得到粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用24g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在己烷中的35%-65%乙酸乙酯中,收集级分并且将其浓缩,得到外消旋化合物1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸叔丁酯(590mg, 0.977mmol, 63.5%产率),为深色固体。使外消旋化合物经受手性分离,其中使用手性SFC,得到中间体284A-1(对映异构体1)(240mg),为白色固体,LC停留时间=0.96min[G]。MS( $\text{E}^-$ ) $m/z$ :604.8(M+H)和中间体284B-2(对映异构体-2)(230mg),为白色固体,LC停留时间=0.96min[G]。MS( $\text{E}^-$ ) $m/z$ :604.8(M+H)。

[0966] 中间体284B: (S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸

[0967]



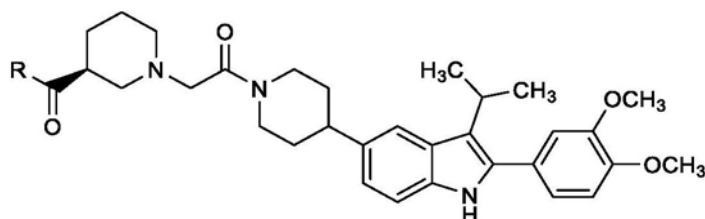
[0968] 在室温下向(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸叔丁酯(中间体284A-1)(238mg,0.394mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加在二噁烷(8.00mmol,2mL)中的4M HCl,然后将混合物在室温下在氮气下搅拌16h。将反应混合物浓缩,以产生粗化合物。将粗化合物与乙醚(3×10mL)一起磨碎,在真空下干燥,得到(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸(185mg,0.338mmol,86%产率),为白色固体。LC停留时间=0.85min[G]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:548.7(M+H)。

[0969] 实施例284:

[0970] 将(S)-1-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-3-甲酸(10mg,0.018mmol)和HATU(10.41mg,0.027mmol)溶解于DMF(1mL)中。接下来,将1-(哌嗪-1-基)乙酮(4.68mg,0.037mmol)添加到反应混合物中,接着添加DIPEA(9.57μl,0.055mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。从反应混合物中除去溶剂,以给出粗样品。将粗材料通过制备型HPLC纯化,得到(S)-2-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)哌啶-1-基)-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙酮(5mg,39.1%产率,94%纯度),为淡色固体。LC停留时间=1.615min[E]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:658.5(M+H)。

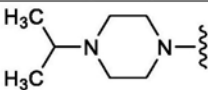
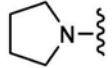
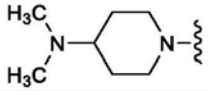
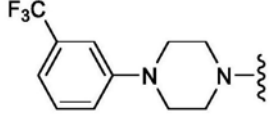

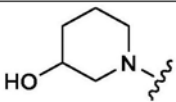
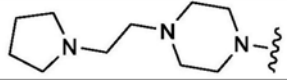
[0971] 根据描述于实施例284中的通用程序制备以下实施例。

[0972]

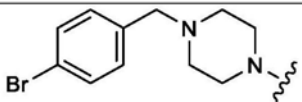
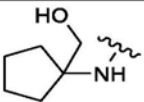
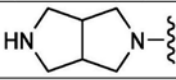
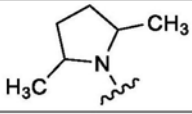
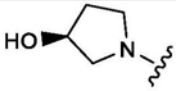


[0973] 表19

[0974]

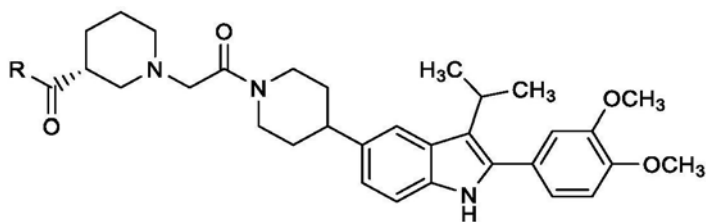
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
285	-NH(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	589.5	1.914	E
286		658.5	1.828	E
287		601.5	1.547	F
288	-N(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	603.5	1.636	F
289		658.5	1.246	F
290		760.5	1.947	F
291		659.5	1.493	F
292		631.5	1.444	F
293		713.8	1.586	E

[0975]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
294		784.5	2.299	E
295	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>3</sub> )	632.5	1.632	E
296		645.5	1.560	F
297	-NH(CH <sub>2</sub> CN)	586.6	1.845	E
298	-NH(CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub> )	604.5	1.320	F
299		642.5	1.473	E
300		629.5	2.031	E
301		617.5	1.571	E

[0976] 根据描述于实施例284中的通用程序制备以下实施例。

[0977]



[0978] 表20

[0979]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
302		658.5	1.292	F
303		601.5	1.564	F
304	-N(CH <sub>3</sub> )CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	603.5	1.649	E
305		658.5	1.280	F
306		659.5	1.511	F
307		713.5	1.242	F
308	-NH(CH <sub>2</sub> CN)	586.5	1.462	F

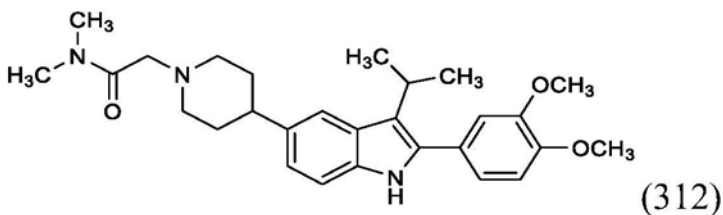
[0980]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
309	-NH(CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub> )	604.5	1.344	F
310		642.5	1.245	F
311		629.5	1.725	F

[0981] 实施例312

[0982] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0983]



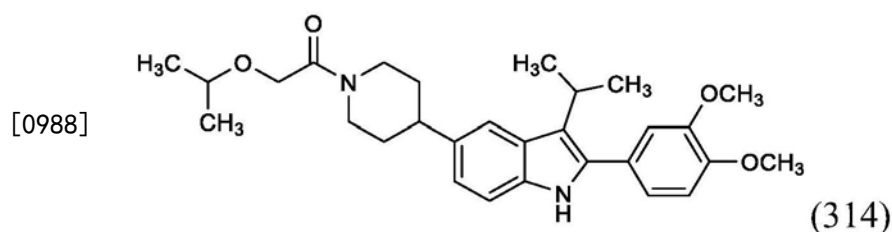
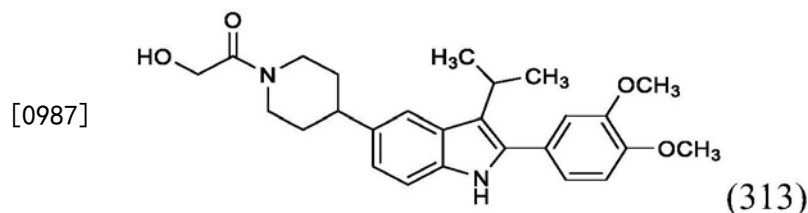
[0984] 在室温下向2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯 (30mg,



0.079mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.069mL, 0.396mmol) 和2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (19.27mg, 0.159mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物通过制备型HPLC纯化, 得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (15mg, 0.030mmol, 38.4% 产率, 94% 纯度), 为灰白色固体。LC停留时间=3.099min [D]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 464.2 (M+H)。

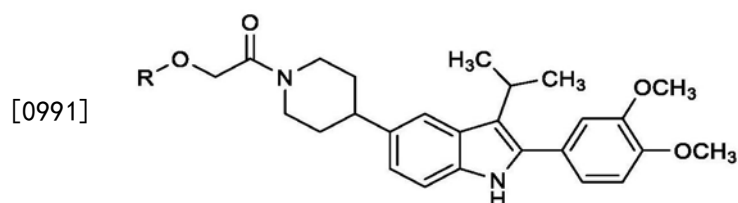
[0985] 实施例313和314

[0986] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙酮 (313) 和1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮 (314)

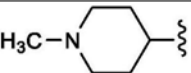


[0989] 在室温下向2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮 (50mg, 0.110mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加丙-2-醇 (6.60mg, 0.110mmol) 和  $Cs_2CO_3$  (35.8mg, 0.110mmol)。将混合物在微波中在100℃下搅拌1h。将反应混合物用制备型HPLC纯化。该反应提供了两种产物: 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮 (5mg, 10.45μmol, 9.51% 产率), LC停留时间=2.057min [C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 479.4 (M+H), 和1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙酮 (1mg, 2.291μmol, 2.085% 产率), LC停留时间=1.742min [C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 437.3 (M+H)。

[0990] 根据描述于实施例313和314中的通用程序制备以下实施例。

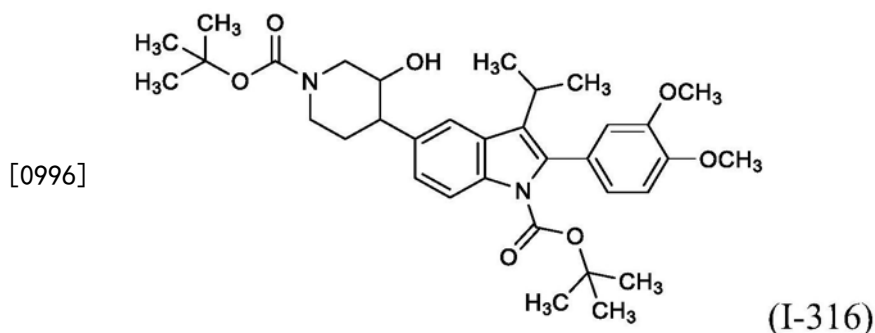


[0992] 表21

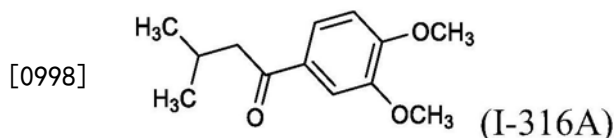
[0993]	实施例 编号	R	$M^{+1}$	RT (min)	方法
	315		534.5	1.454	C1

[0994] 中间体316

[0995] 5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

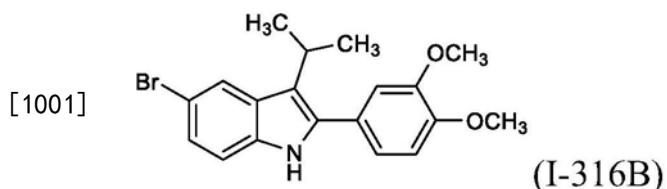


[0997] 中间体316A:1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基丁-1-酮



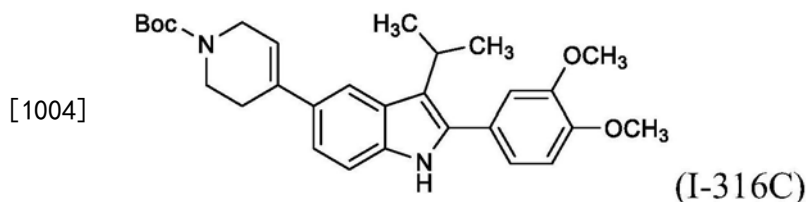
[0999] 在0℃下向3-甲基丁酰氯(8.91mL,72.4mmol)在DCM(26mL)中的溶液中分部分添加AlCl<sub>3</sub>(9.65g,72.4mmol)。将悬浮液搅拌10分钟,然后通过加料漏斗经大约10分钟滴加1,2-二甲氧基苯(9.26mL,72.4mmol)在DCM(26mL)中的溶液。在起始材料的添加完成后,用冰水(20mL)将反应淬灭,并且将溶液用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并且浓缩,得到粗化合物(1.2g)。将粗材料通过快速色谱使用80g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在己烷中的15%乙酸乙酯中,收集级分并且将其在减压下浓缩,得到1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基丁-1-酮(10g,45.0mmol,62.2%产率),为油。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ=7.59-7.53(m,2H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),3.95(s,3H),3.94(s,3H),2.79(d,J=6.8Hz,2H),2.32-2.25(m,1H),0.99(d,J=6.8Hz,6H)。

[1000] 中间体316B:5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶



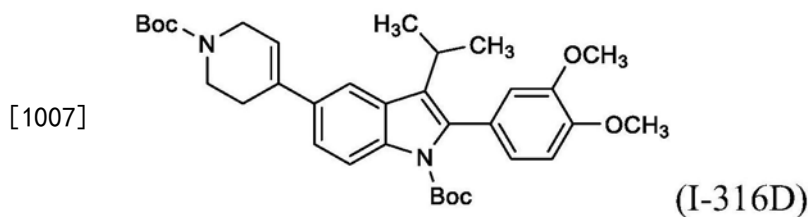
[1002] 将(2-(4-溴苯基)肼基)氯鎓(10.51g,47.2mmol)和1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基丁-1-酮(7g,31.5mmol)在多磷酸(1.699mL,31.5mmol)中的混合物在155℃下搅拌1h。在起始材料的添加完成后,用冰(500g)将反应淬灭,并且将混合物用乙酸乙酯(7×100mL)萃取,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且浓缩,得到粗化合物(8g)。将粗产物通过快速色谱使用120g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在己烷中的15%乙酸乙酯中,收集级分并且将其在减压下浓缩,得到5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(5g,13.36mmol,42.4%产率),为橙色固体。LC停留时间=2.807min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:374.0(M+H)。

[1003] 中间体316C:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[1005] 向5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶 (0.2g, 0.534mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (0.198g, 0.641mmol) 在二噁烷 (12mL) 中的混合物中添加 $K_3PO_4$ 水溶液 (0.227g, 1.069mmol, 4mL)。将混合物用氩气脱气20分钟, 然后添加 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物 (0.044g, 0.053mmol), 并且在添加另外5分钟后, 然后将混合物在75℃下搅拌12h。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 倒入分液漏斗, 并且用水 ( $2 \times 50mL$ )、盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 ( $Na_2SO_4$ ) 并且在真空下浓缩, 以得到粗化合物。将该粗化合物用快速色谱使用12g二氧化硅柱纯化, 将化合物洗脱到在己烷中的50%乙酸乙酯中, 收集级分并且将其浓缩, 以产生4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.280mmol, 52.4% 产率, 89% 纯度), 为灰白色固体。LC停留时间=2.238min[A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 477.4 (M+H)。

[1006] 中间体316D: 5-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1008] 在室温下向4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1g, 2.098mmol) 在THF (50mL) 中的溶液中添加DMAP (0.7g, 5.73mmol) 和 $Boc_2O$  (0.633mL, 2.73mmol)。将混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物浓缩以产生粗化合物, 将粗材料通过快速色谱使用24g二氧化硅柱纯化, 将化合物洗脱到石油醚: 乙酸乙酯 (8:2) 中, 收集级分并且将其浓缩, 得到5-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.8g, 1.387mmol, 66.1% 产率), 为灰白色固体。LC停留时间=2.619min[A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 577.4 (M+H)。

[1009] 中间体316:

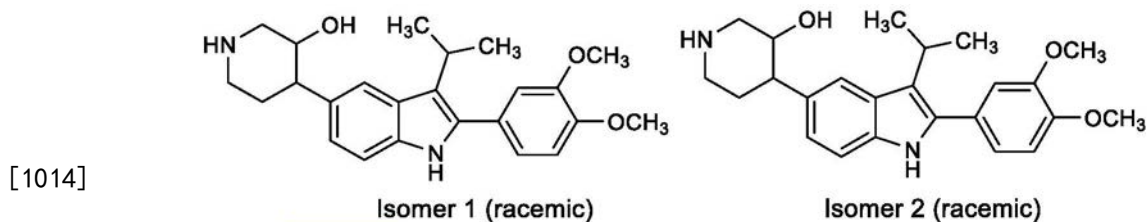
[1010] 在0℃下将硼烷-甲硫醚络合物 (0.659mL, 6.94mmol) 添加到5-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.8g, 1.387mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中, 然后在室温下搅拌3h。在起始材料的添加完成后, 在-10℃下滴加过氧化氢 (5mL, 82mmol)。在添加期间观察到泡腾。接下来, 滴加氢氧化钠 (5mL, 1.387mmol), 然后将反应混合物在室温下搅拌10h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 将有机层分离, 干燥并且浓缩, 以得到粗化合物。将粗材料通过ISCO使用12g二氧化硅柱纯化; 将化合物洗脱到石油醚: 乙酸乙酯 (8:2), 收集级分并且将其浓缩, 得到非对映异构体混合物5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.65g, 1.093mmol, 79% 产率), 为白色固体。LC停留时间=4.104min[D]。MS

(E<sup>-</sup>) m/z: 495.2 (M+H-Boc)。

[1011] 实施例317和318

[1012] 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-3-醇2,2,2-三氟乙酸酯(外消旋物;非对映异构体1)

[1013] 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-3-醇2,2,2-三氟乙酸酯(外消旋物;非对映异构体2)



Isomer 异构体

Racemic 外消旋

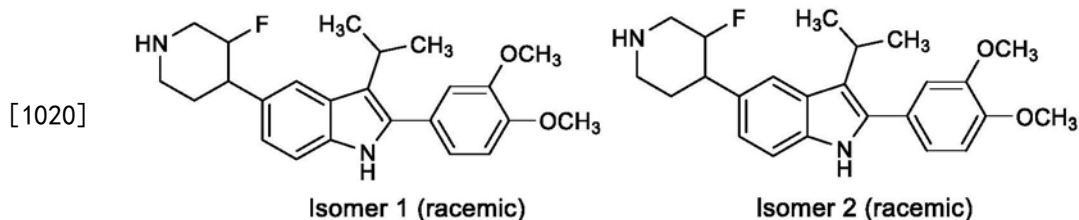
[1015] 通过以下方式获得:5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的TFA脱保护和随后的制备型HPLC纯化以获得非对映异构体外消旋物。

[1016] 实施例317:LC停留时间=1.20min[E]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 395.30 (M+H)。

[1017] 实施例318:LC停留时间=1.27min[E]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 395.30 (M+H)。

[1018] 实施例319和320

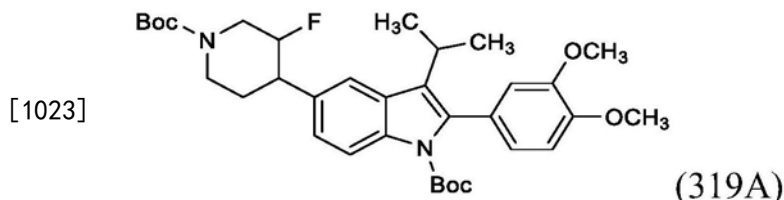
[1019] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吡啶



[1021] Isomer 异构体

Racemic 外消旋

[1022] 中间体319A:5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1024] 在-78℃下将DAST (0.233mL, 1.765mmol) 添加到5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.35g, 0.588mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌12h。用冰冷水将反应淬灭,并且将混合物浓缩以提供粗产物。粗材料不经进一步纯化用于下一步骤。LC停留时间=2.307min[D]。

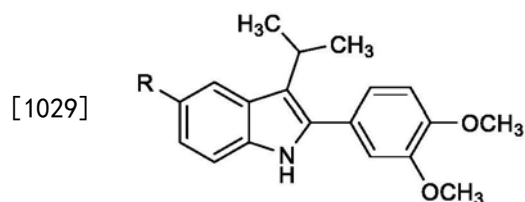
MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 597.4 ( $M+H-Boc$ )。

[1025] 实施例319和320

[1026] 将5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(60mg, 0.101mmol)和4M HCl在二噁烷(5mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩,以产生粗化合物,为非对映异构体混合物。

[1027] 将该非对映异构体混合物通过制备型HPLC纯化分离,以分离成2种外消旋化合物,(外消旋物1)2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚(实施例319, 5mg, 0.012mmol, 12.42%产率, 99%纯度), LC停留时间=1.466min[C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 397.3 ( $M+H$ ), 以及(外消旋物2)2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟哌啶-4-基)-3-异丙基-1H-吲哚(实施例320, 0.45mg, 1.090mmol, 1.084%产率, 96%纯度), 为白色固体, LC停留时间=1.647min[C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 397.3 ( $M+H$ )。

[1028] 从实施例319和320获得以下实施例,通过手性色谱分离被分离为单一立体异构体。

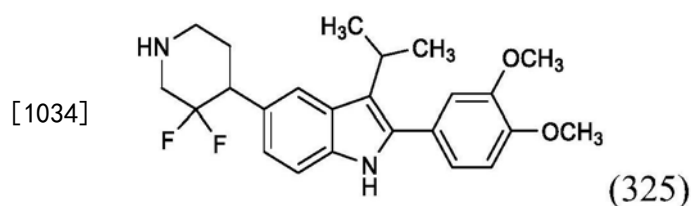


[1030] 表22

实施例 编号	R	$M^{+1}$	RT (min)	方法
321		397.30	1.48	E
322		397.30	1.48	E
323		397.30	1.62	E
324		397.30	1.59	E

[1032] 实施例325

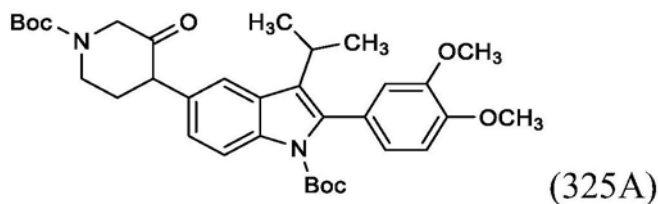
[1033] 5-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吲哚



[1035] 中间体325A: 5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-氧代哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-

## 3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

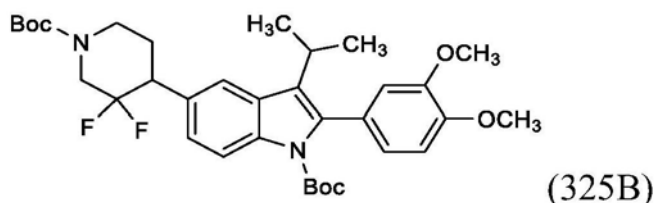
[1036]



[1037] 在室温下向5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-羟基哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.034mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高价碘化物(Dess-Martin periodinane)(28.5mg,0.067mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物质浓缩并且通过快速色谱纯化。将材料洗脱到石油醚/乙酸乙酯(8:2)中,收集级分并且将其浓缩以产生5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-氧代哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.025mmol,75%产率),为灰白色固体。LC停留时间3.96min[D]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:593.2(M+H)。

[1038] 中间体325B:5-(1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[1039]



[1040] 在-78℃下将DAST(0.033mL,0.253mmol)添加到5-(1-(叔丁氧基羰基)-3-氧代哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(0.05g,0.084mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌12h。用冰冷水将反应淬灭,并且将混合物用二氯甲烷萃取并且浓缩,得到粗化合物。粗材料不经进一步纯化用于下一步骤。LC停留时间4.09min[D]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:615.2(M+H)。

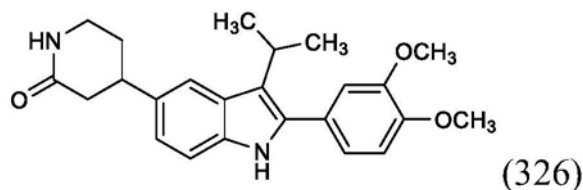
[1041] 实施例325:

[1042] 将在4M HCl的二噁烷(5mL)溶液中的5-(1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.065mmol)在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩并且通过制备型HPLC纯化,得到5-(3,3-二氟哌啶-4-基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶(1mg,2.413μmol,3.71%产率),为淡色固体。LC停留时间=1.789min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:415.3(M+H)。

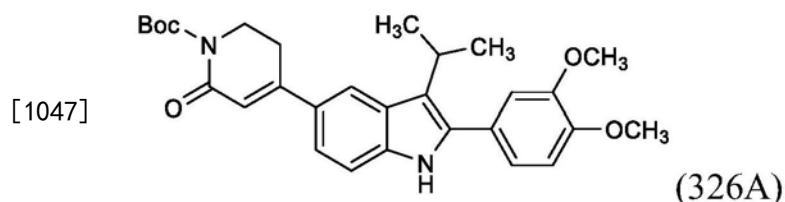
[1043] 实施例326

[1044] 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-2-酮

[1045]

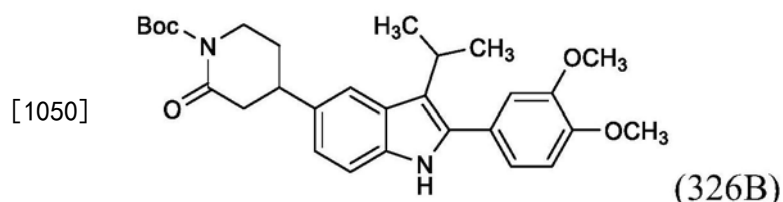


[1046] 中间体326A:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[1048] 将5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶 (230mg, 0.615mmol)、2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (238mg, 0.737mmol) 和碳酸钠 (195mg, 1.844mmol) 在DME (5mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物用氮气脱气10min, 然后将Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (71.0mg, 0.061mmol) 添加到反应混合物中并且再脱气10min。接下来, 将反应混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土床过滤, 将该硅藻土床用乙酸乙酯洗涤, 收集滤液并且将其浓缩以产生粗化合物。将粗物质通过快速色谱纯化以提供4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (30mg, 0.061mmol, 9.95%产率), 为灰白色固体。LC停留时间=1.20min [D]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 435.4 (M+H-tBu)。

[1049] 中间体326B: 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯



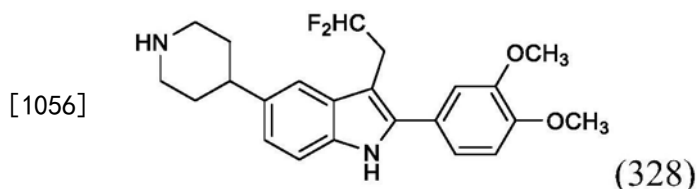
[1051] 将Pd/C (21.69mg, 0.204mmol) 添加到4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.204mmol) 在乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在氢气下搅拌16h。将反应物质通过硅藻土床过滤, 用于甲醇洗涤, 收集滤液并且将其浓缩以产生粗化合物。将粗化合物通过快速色谱纯化, 得到4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.203mmol, 100%产率)。LC停留时间=1.21min [D]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 393.3 (M+H-Boc)。

[1052] 实施例326:

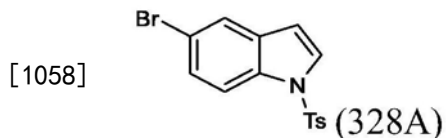
[1053] 将在二噁烷 (0.2mL) 中的4M HCl添加到4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.203mmol) 在DCM (1mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 以产生粗化合物。将粗化合物用制备型HPLC纯化以得到4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-2-酮 (13mg, 0.032mmol, 15.99%产率), 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=10.85 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.27 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.13-6.94 (m, 3H), 3.82 (d, J=7.5Hz, 6H), 3.22 (dd, J=12.3, 3.8Hz, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 6H)。LC停留时间=1.645min [C1]。MS(E<sup>-</sup>) m/z: 393.3 (M+H)。

[1054] 实施例328

[1055] 3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶

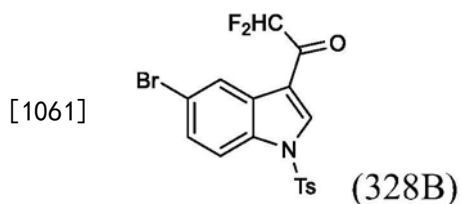


[1057] 中间体328A:5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯



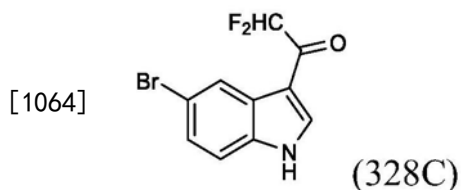
[1059] 向5-溴-1H-吡咯 (5.0g, 25.5mmol)、TsCl (6.03g, 31.6mmol)、和四丁基硫酸氢铵 (0.63g, 1.855mmol) 在 (100mL) 中的搅拌溶液中滴加NaOH (在水中50%的溶液, 10.20g, 255mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应用水 (20mL) 淬灭。分离各层, 将水层用EtOAc (2×50mL) 萃取, 将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且浓缩以产生粗材料。将粗材料通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化, 将化合物洗脱到在己烷中的4%EA中, 收集级分并且将其浓缩, 得到5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯 (7.1g, 20.27mmol), 为白色固体。LC停留时间 = 2.230min[A]。MS ( $\text{E}^-$ ) m/z: 393.3 (M-H)。

[1060] 中间体328B:1-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙-1-酮



[1062] 向 $\text{AlCl}_3$  (6.85g, 51.4mmol) 在DCM (50mL) 中的悬浮液中添加二氟乙酸酐 (4.47g, 25.7mmol)。将反应混合物搅拌15min, 然后添加5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯 (3g, 8.57mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌1h。用冰水将反应淬灭, 并且将混合物用DCM (2×50mL) 萃取, 将合并的萃取物用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并且浓缩以产生粗材料。将该粗材料通过ISCO使用二氧化硅柱纯化, 将化合物洗脱到在己烷中的10%EtOAc中, 收集级分并且将其浓缩, 得到1-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮 (2.21g, 4.1mmol), 为结晶固体。LC停留时间 = 2.732min[A]。MS ( $\text{E}^-$ ) m/z: 428.0 (M+H)。

[1063] 中间体328C:1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙-1-酮

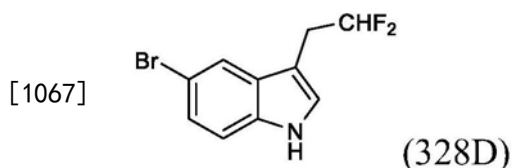


[1065] 在室温下向1-(5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮 (0.2g, 0.467mmol) 在THF (4mL) 和MeOH (4.00mL) 溶剂混合物中的溶液中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.45g, 1.381mmol)。将混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物浓缩, 将残余物用最少量的水稀释, 并且将未溶解固体过滤并且在真空下干燥, 得到1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮



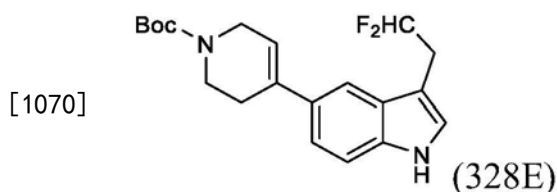
(105mg, 0.244mmol), 为白色固体。LC停留时间=2.233min[A]。MS ( $E^-$ ) m/z: 276 (M+2H)。

[1066] 中间体328D: 5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯



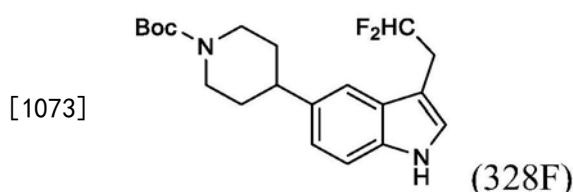
[1068] 在0℃下在氮气下向1-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2,2-二氟乙酮(0.25g, 0.912mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加 $BH_3 \cdot DMS$ (1.368mL, 2.74mmol), 然后将混合物在80℃下搅拌20h。在0℃下用水(2mL)将反应淬灭, 用乙酸乙酯(100mL)稀释, 用碳酸氢钠(2×25mL)和水(2×25mL)洗涤, 将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩以产生粗化合物。将粗材料在ISCO上通过使用24g硅胶柱纯化, 将化合物以8%乙酸乙酯/己烷洗脱, 收集级分并且浓缩, 得到5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯(120mg, 0.438mmol), 为油。LC停留时间=2.802min[D]。MS ( $E^-$ ) m/z: 260 (M+H)。

[1069] 中间体328E: 4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



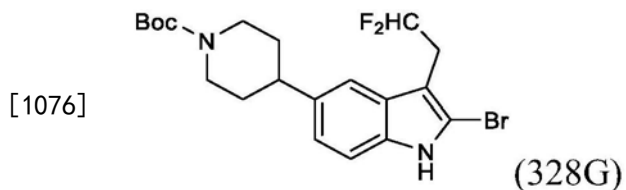
[1071] 根据描述于中间体194A和194B中的通用程序使用5-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯作为起始中间体制备4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.14g, 80%产率)。LC停留时间3.075min[D]。MS ( $E^-$ ) m/z: 361.2 (M+H)。

[1072] 中间体328F: 4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1074] 根据描述于中间体194C中的通用程序使用4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.9g, 88%产率)。LC停留时间3.282min[D]。MS ( $E^-$ ) m/z: 265.0 (M+H-Boc)。

[1075] 中间体328G: 4-(2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1077] 根据描述于中间体194D中的通用程序使用4-(3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备4-(2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡咯-5-基)哌

啉-1-甲酸叔丁酯 (0.3g, 52% 产率)。LC 停留时间 1.10min [G]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 389.0 ( $M+2H-tBu$ )。

[1078] 中间体 328H: 4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



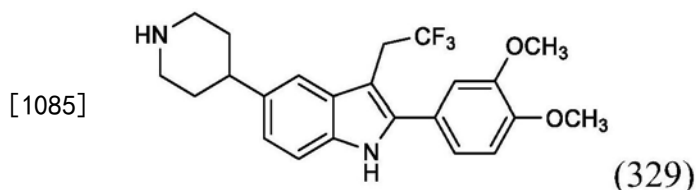
[1080] 根据描述于中间体 194E 中的通用程序使用 4-(2-溴-3-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备 4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.3g, 56.5% 产率)。LC 停留时间 3.434min [A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 501.3 ( $M+H$ )。

[1081] 实施例 328:

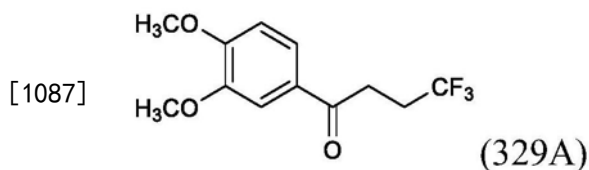
[1082] 如实施例 194 中所描述的使用 4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯作为起始中间体制备 3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶 (0.3g, 56.5% 产率)。LC 停留时间 = 1.102min [C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 401.3 ( $M+H$ )。

[1083] 实施例 329

[1084] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶

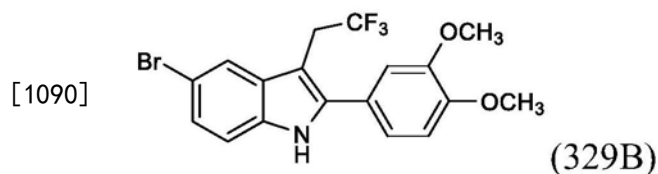


[1086] 中间体 329A: 1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-酮



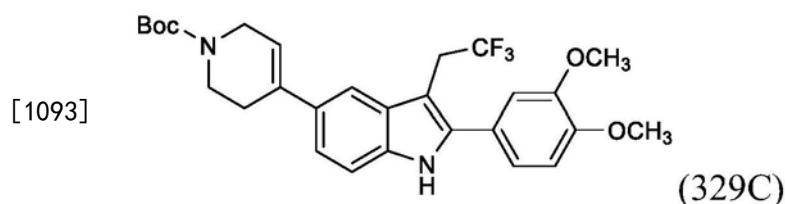
[1088] 在 0℃ 下向 4,4,4-三氟丁酸 (10g, 70.4mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液中以分部分的方式添加 1,2-二甲氧基苯 (9.00mL, 70.4mmol)。将悬浮液在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后添加多磷酸 (141mmol)。将反应混合物在 75℃ 下加热 16h。用水 (50mL) 将反应淬灭, 用乙酸乙酯 (3 × 100mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以产生无色液体, 为粗化合物 (15.2g)。将粗化合物用快速色谱使用 120g 二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱到 15% 乙酸乙酯/石油醚中, 收集级分并且浓缩, 得到 1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-酮 (8g, 30.5mmol, 43.3% 产率), 为油。LC 停留时间 2.305min [D]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 263.2 ( $M+H$ )。

[1089] 中间体 329B: 5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶



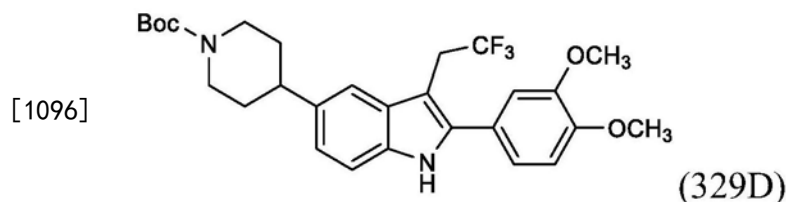
[1091] 在室温下向(4-溴苯基)肼(1.070g, 5.72mmol)、1-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4,4-三氟丁-1-酮(1.5g, 5.72mmol)和(4-溴苯基)肼(1.070g, 5.72mmol)的混合物中以分部分的方式添加多磷酸(3.40mL, 5.72mmol)。将悬浮液在室温下搅拌10分钟,然后在155℃下搅拌10-20min。然后,用水(20mL)将反应淬灭并且将混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以产生粗化合物(15.2g)。将粗化合物通过快速色谱使用40g二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱到20%-25%乙酸乙酯/石油醚中,收集级分并且浓缩,得到5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚(900mg, 2.173mmol, 38.0%产率),为棕色固体。LC停留时间3.404min[D]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:413.0(M-H)。

[1092] 中间体329C:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[1094] 将5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚(900mg, 2.173mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1344mg, 4.35mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(901mg, 6.52mmol)在1,4-二噁烷(50mL)和水(10.00mL)中的混合物在氮气下吹扫10min。接下来,将1,1'-(PdCl<sub>2</sub>(dppf))-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(177mg, 0.217mmol)添加到反应混合物中,然后将混合物在90℃下搅拌20-30min。将反应混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以产生粗化合物。将粗化合物通过快速色谱使用24g二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱到35%-65%乙酸乙酯/石油醚中,收集级分并且浓缩,得到4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(900mg, 1.742mmol, 80%产率),为浅黄色固体。LC停留时间2.177min[A]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:515.2(M-H)。

[1095] 中间体329D:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1097] 向4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1g, 1.936mmol)在乙酸乙酯(50mL)和甲醇(50.0mL)溶剂混合物中的溶液中添加Pd/C(300mg, 2.82mmol)。将反应混合物在室温下在氢气囊下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用甲醇(20mL)洗涤,收集滤液并且将其在减压下浓缩以产生4-(2-

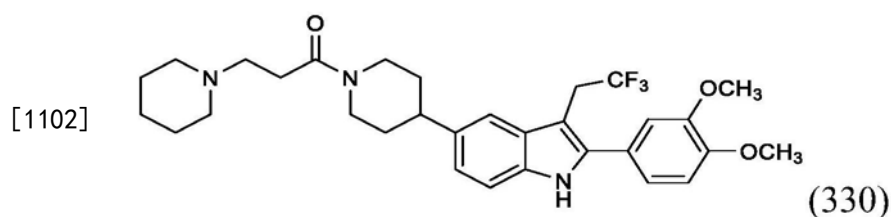
(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(900mg, 1.736mmol, 90%产率), 为浅黄色固体。LC停留时间2.207min[A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 517.2 (M-H)。

[1098] 实施例329:

[1099] 向4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(900mg, 1.736mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(2mL, 8.00mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以产生粗化合物。将粗混合物用乙醚(3×10mL)洗涤, 并且在真空下干燥, 得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶, HCl(700mg, 1.400mmol, 81%产率), 为白色固体。LC停留时间1.842min[A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 418.2 (M+H)。

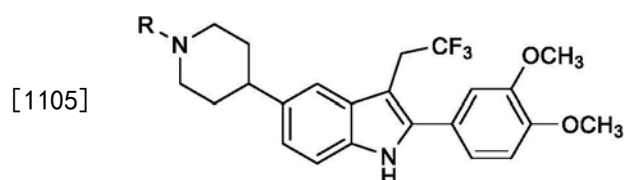
[1100] 实施例330

[1101] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮



[1103] 将DIPEA(3.84μl, 0.022mmol)和DMF(1mL)添加到含有2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶, HCl(10mg, 0.022mmol)、HATU(8.36mg, 0.022mmol)和3-(哌啶-1-基)丙酸(4.15mg, 0.026mmol)的小瓶中。将反应混合物在室温下搅拌12h。将样品通过反相制备型HPLC纯化以提供1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮(8mg, 0.014mmol, 58.2%产率, 97%纯度)。LC停留时间1.562min[A]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 558.4 (M+H)。

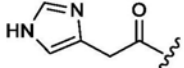
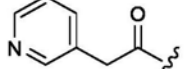
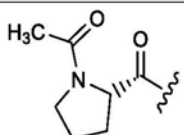
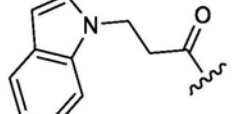
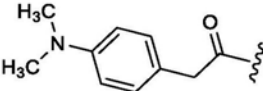
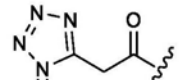
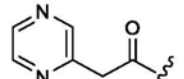
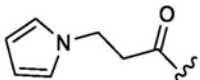
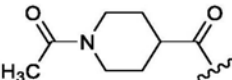
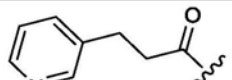
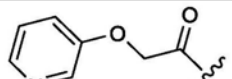
[1104] 根据描述于实施例330中的通用程序制备以下实施例。



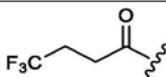
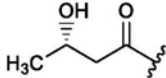
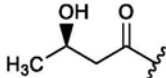
[1106] 表23

实施例 编号	R	$M^{+1}$	RT (min)	方法
[1107] 331		555.4	1.675	E
332		576.4	2.704	F

[1108]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
333	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	518.4	2.142	F
334		527.4	2.145	E
335		538.4	1.998	F
336		558.4	2.31	E
337		590.4	2.953	E
338		580.4	2.886	E
339	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$	529.3	2.694	E
340	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	518.3	2.102	E
341		529.3	1.831	E
342		539.3	2.365	E
343	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$	546.4	2.217	E
344		540.4	2.741	E
345		572.4	2.333	E
346	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	546.4	2.332	F
347	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$	539.3	2.324	F
348		552.3	2.503	E
349		554.4	2.436	E

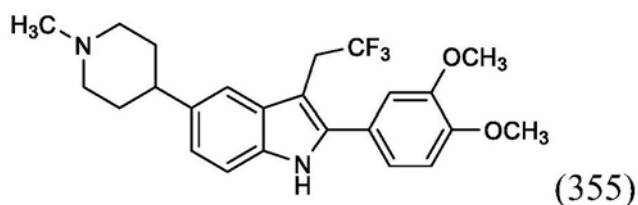
[1109]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
350		543.4	2.838	F
351	-C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) 2	532.4	2.001	F
352		505.3	1.735	E
353		505.3	1.744	E
354	-C(O)CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	504.2	2.257	E

[1110] 实施例355

[1111] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶

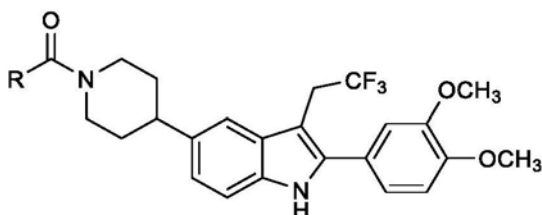
[1112]



[1113] 在0℃下向2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶盐酸盐(30mg,0.066mmol)和HCHO(0.1mL,在水中的40%溶液)在MeOH(2mL)中的溶液中添加AcOH(0.038mL,0.659mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。在0℃下添加NaCN(BH)<sub>3</sub>(12.5mg,0.33mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物浓缩并且通过制备型LCMS纯化,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶(8mg,30%产率),为灰白色固体。LC停留时间2.043min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:433.2(M+H)。

[1114] 根据描述于实施例355中的通用程序制备以下实施例。

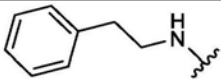
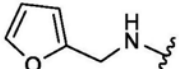
[1115]



[1116] 表24

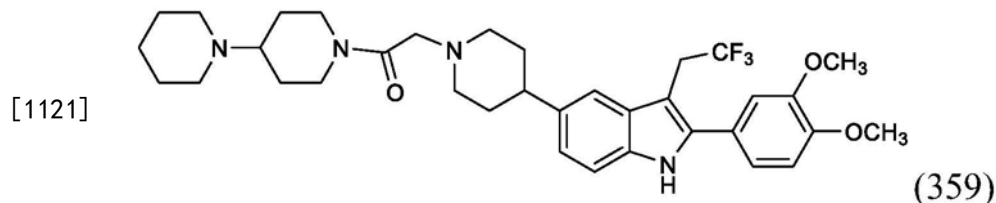
[1117]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT(min)	方法
-----------	---	----------------	---------	----

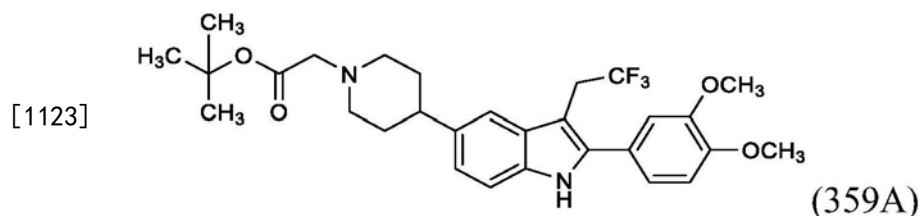
	356	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	555.4	1.675	E
[1118]	357		576.4	2.704	F
	358		518.4	2.142	F

[1119] 实施例359

[1120] 1-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

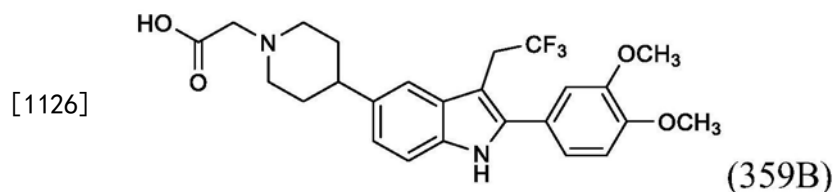


[1122] 中间体359A:2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯



[1124] 在室温下向2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶 (300mg, 0.717mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.501mL, 2.87mmol) 和2-溴乙酸叔丁酯 (0.151mL, 1.075mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应用水 (10mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以产生粗产物。将粗产物通过快速色谱使用12g二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱到在石油醚中的70%EtOAc, 收集级分并且将其在减压下浓缩, 得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯 (310mg, 0.582mmol, 81%产率), 为棕色固体。LC停留时间0.90min[G]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 533.7 (M+H)。

[1125] 中间体359B:2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸



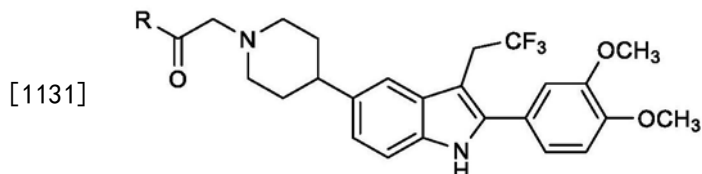
[1127] 在室温下向2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸叔丁酯 (350mg, 0.657mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl (0.164mL, 0.657mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩并且与乙醚 (2×10mL) 一起磨碎, 得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸 (300mg, 0.630mmol, 96%产率), 为灰白色固体。LC停留时间0.79min

[B]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 477.2 ( $M+H$ )。

[1128] 实施例359:

[1129] 在室温下向2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酸(20mg, 0.046mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加TEA(.032mL, 0.23mmol)、1,4'-二哌啶(7.74mg, 0.046mmol)和HATU(35mg, 0.092mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用制备型HPLC纯化以提供1-([1,4'-二哌啶]-1'-基)-2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮(7mg, 24.8%产率和98%纯度), 为灰白色固体。LC停留时间1.231min[C1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 627.5 ( $M+H$ )。

[1130] 根据描述于实施例359中的通用程序制备以下实施例。



[1132] 表25

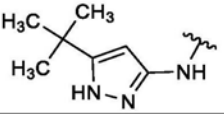
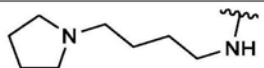
[1133]

实施例 编号	R	$M^{+1}$	RT (min)	方法
360		587.4	1.586	E
361		587.4	1.542	E
362		587.5	1.789	E
363		642.5	1.144	F
364		587.4	1.187	F
365	-NH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH	575.4	1.188	F



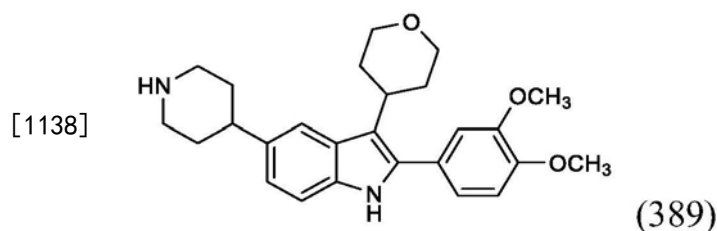
[1134]

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
	3)2			
366		622.4	1.218	F
367	-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	561.4	1.177	F
368		623.4	1.871	E
369		587.4	1.449	E
370		573.4	1.18	F
371		560.4	1.362	F
372	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) 2	575.4	1.217	F
373		573.4	1.657	E
374		573.4	1.168	F
375		573.4	1.192	F
376		601.4	1.715	E
377	-NHCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	532.4	2.036	E
378	-NH(CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	546.4	2.124	E
379	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>3</sub> )	561.4	1.606	E
380	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	547.4	1.142	F
381	-NH(CH <sub>2</sub> CN)	514.3	1.368	F
382	-NH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	561.4	1.568	E
383		584.4	1.7	E
384		659.3	1.781	E
385	-NH(CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub> )	533.3	1.564	E

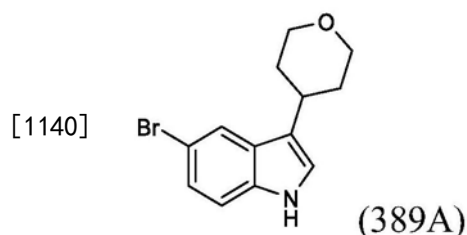
实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
386	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> OH	584.3	1.239	F
387		598.4	2.075	E
388		601.5	1.614	E

[1136] 实施例389

[1137] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶

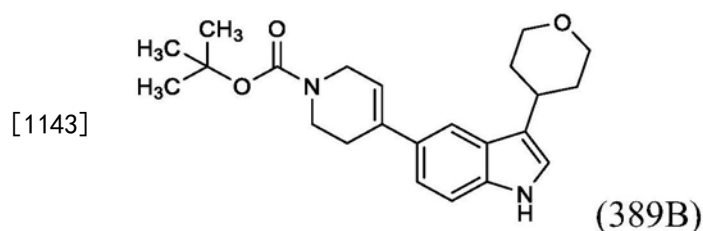


[1139] 中间体389A:5-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶



[1141] 向250ml圆底烧瓶中充填三乙基硅烷(2.444mL,15.30mmol),并且将在甲苯(10mL)中的三氯乙酸(1.250g,7.65mmol)加热至70℃。在70℃下向该烧瓶中滴加5-溴-1H-吡啶(1g,5.10mmol)和四氢-4H-吡喃-4-酮(0.613g,6.12mmol)在甲苯(10mL)中的混合物。将反应混合物加热至70℃持续2h。通过LC/MS监测反应的进程。将所得棕色溶液在70℃下加热持续1.5h。将溶液冷却至10℃,用10%碳酸氢钠淬灭并且用乙醚稀释。将有机层分离,干燥并且在真空中浓缩以产生粗化合物。将粗化合物使用硅胶色谱用在己烷中的5%乙酸乙酯洗脱来纯化,得到5-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶(0.6g,2.142mmol,42%产率),为油。LCMS停留时间3.01min[B]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:280(M+H)。

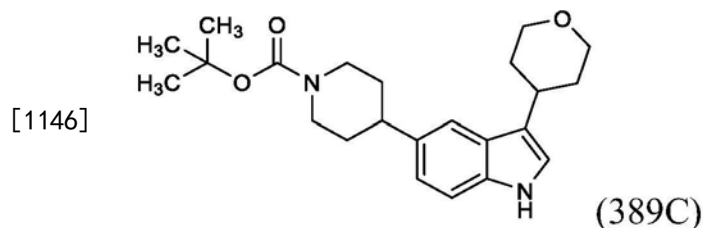
[1142] 中间体389B:4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[1144] 向在250ml圆底烧瓶中的5-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶(0.5g,1.85mmol)和叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡

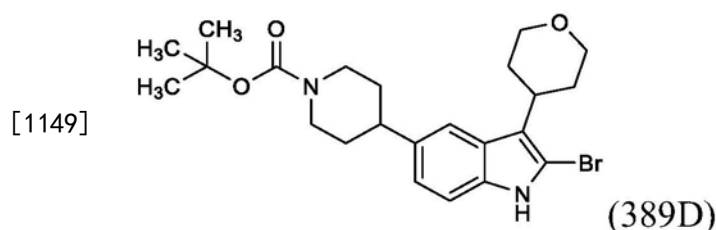
啉-1 (2H)-甲酸 (0.63g, 2.042mmol) 的混合物中添加THF (10mL) 接着添加磷酸氢二钾水溶液 (0.47g, 2.27mmol)。将所得反应混合物用氮气脱气10分钟, 然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物 (0.152g, 0.186mmol)。将反应混合物再脱气5min。将所得反应混合物在75℃下加热18h。将反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 倒入分液漏斗, 并且用水 (2×5mL)、盐水 (5mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且浓缩以产生粗产物。将粗材料使用硅胶色谱用在己烷中的15%乙酸乙酯洗脱来纯化, 收集级分并且将其浓缩, 得到4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1 (2H)-甲酸叔丁酯 (0.4g, 1.046mmol, 56.3%产率), 为油。LCMS停留时间2.18min[C]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 283 (M-Boc)。

[1145] 中间体389C: 4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



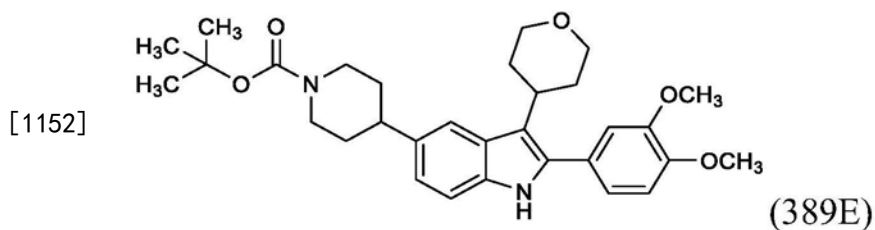
[1147] 将4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1 (2H)-甲酸叔丁酯 (1g, 2.61mmol) 在乙酸乙酯 (15mL) 中的溶液用氮气吹扫。接下来, 添加钯炭 (0.1g, 0.65mmol) 并且将混合物用N<sub>2</sub>吹扫3次。通过气球将氢气引入混合物中。将反应混合物在室温下搅拌5h。将悬浮液通过硅藻土过滤, 收集滤液并且将其浓缩以提供粗化合物。将粗化合物通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化, 将化合物洗脱到在己烷中的15%乙酸乙酯中, 收集级分并且将其浓缩, 得到4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.7g, 69%产率), 为白色固体。LCMS停留时间2.50min[H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 383 (M-H)。

[1148] 中间体389D: 4-(2-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1150] 在0℃下向4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.1g, 5.46mmol) 在DCE (20mL) 中的溶液中通过加料漏斗经10min滴加溶解于DCE (20mL) 中的NBS (1g, 5.46mmol)。将所得棕色溶液在室温下搅拌20min。用亚硫酸钠溶液 (15mL) 将反应淬灭, 并且除去挥发物。将残余物吸纳于DCM (20mL) 中, 并且将水层分离。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以产生粗化合物。将粗材料通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化, 将化合物洗脱到在石油醚中的15%乙酸乙酯中, 收集级分并且将其浓缩以产生4-(2-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.8g, 71%产率), 为白色固体。LCMS停留时间3.0min[C]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 363 (M-Boc)。

[1151] 中间体389E: 4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



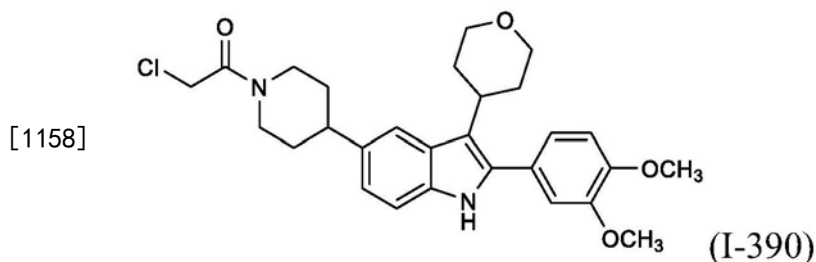
[1153] 将4-(2-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.8g, 1.72mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.72g, 3.97mmol)和碳酸铯(1.968g, 5.18mmol)在二噁烷(40mL)和水(10mL)中的溶液用 $N_2$ 脱气10min。接下来,添加四(三苯基膦)钯(0.194g, 0.173mmol),并且将混合物再脱气5min。将所得反应混合物在70℃下加热5h。将反应混合物浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液用水洗涤。收集有机层,将其经 $Na_2SO_4$ 干燥并且浓缩以产生粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用24g二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱到在石油醚中的18%乙酸乙酯中,将级分合并并且浓缩以提供4-(2-(2,3-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.6g, 2.93mmol, 66%产率),为白色固体。LCMS停留时间3.14min[H]。MS( $E^-$ )m/z:519(M-H)。

[1154] 实施例389:

[1155] 在室温下向4-(2-(2,3-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.1g, 0.192mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h,并且观察到固体从反应混合物中缓慢沉淀。将浆料浓缩,并且将残余物与乙醚(2×10mL)一起磨碎,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚(0.05g, 55%产率),为淡黄色固体。LCMS停留时间2.19min[H]。MS( $E^-$ )m/z:421(M+H)。

[1156] 中间体390

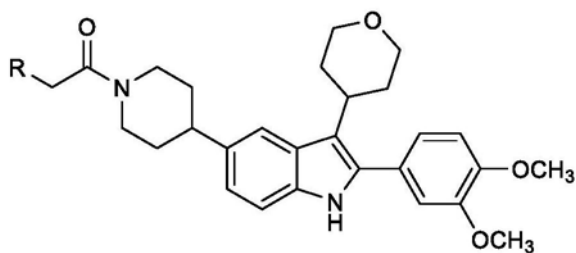
[1157] 2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



[1159] 向2-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚(0.5g, 0.95mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加DIPEA(0.8mL, 0.769mol)和氯乙酰氯(0.15mL, 0.269mol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将混合物浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液用水洗涤。收集有机层,将其经 $Na_2SO_4$ 干燥并且浓缩以提供粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用24g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在石油醚中的50%乙酸乙酯中,将级分合并并且浓缩,得到2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(0.49g, 84%产率),为淡黄色固体。LCMS停留时间2.30min[H]。MS( $E^-$ )m/z:497(M+H)。

[1160] 根据描述于实施例157中的通用程序使用2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮制备以下实施例。

[1161]



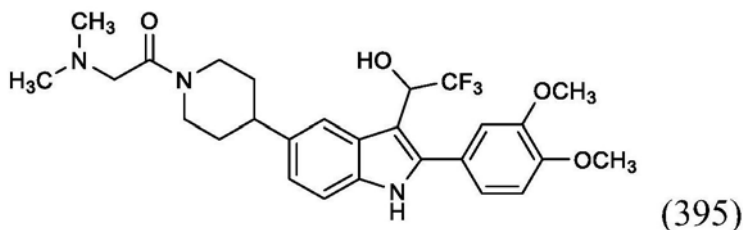
[1162] 表26

实施例 编号	R	M <sup>+</sup>	RT (min)	方法
391	 异构体1	645.4	7.67	I
392	 异构体2	645.4	11.96	J
393	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	506.2	7.26	I
394		548.4	7.41	I

[1164] 实施例395

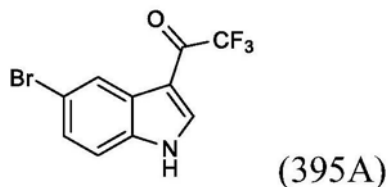
[1165] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮

[1166]



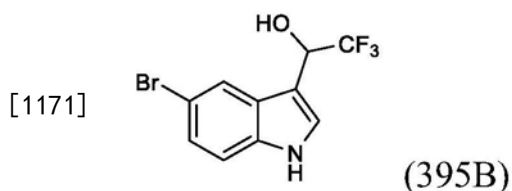
[1167] 中间体395A:1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮

[1168]



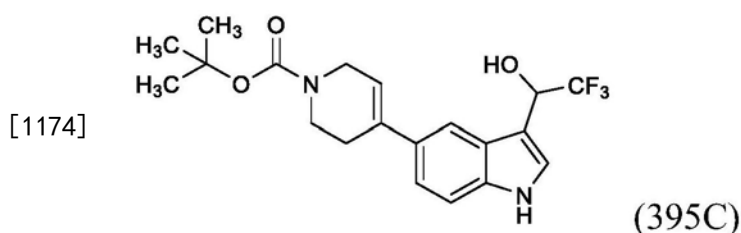
[1169] 在室温下向5-溴-1H-吡啶 (5.0g, 25.5mmol) 在DMF (50mL) 中的搅拌溶液中滴加三氟乙酸酐 (5.4mL, 38.3mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒在碎冰上,将所得固体材料过滤,用水洗涤并且在真空下干燥以提供1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮 (5.2g, 17.81mmol, 69% 产率), 为白色固体。LCMS停留时间2.875min[D]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 290.0 (M-2H)。

[1170] 中间体395B:1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇



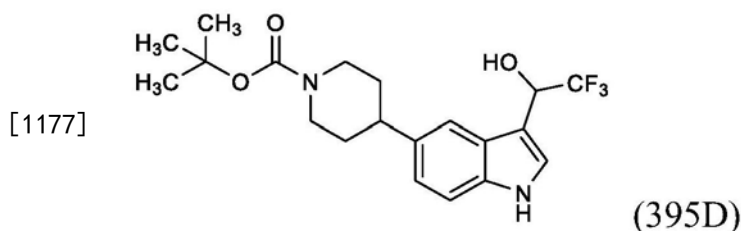
[1172] 在室温下向1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(1g, 3.42mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液添加NaBH<sub>4</sub>(0.259g, 6.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。用水(2mL)将反应淬灭,并且将混合物在减压下浓缩以除去MeOH,将残余物用乙酸乙酯(25mL)稀释,用水(2×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.6g, 2.142mmol, 42%产率),为灰白色固体。LCMS停留时间2.644min[D]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 292.0 (M-2H)。

[1173] 中间体395C: 4-(3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



[1175] 向在250mL圆底烧瓶中的1-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.9g, 3.06mmol)和叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸(1.04g, 3.37mmol)的混合物中添加THF(25mL),接着添加磷酸氢二钾水溶液(0.78g, 3.67mmol)。将所得反应混合物用氮气脱气10分钟,然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.252g, 0.30mmol),并且将反应混合物再脱气5min。将所得反应混合物在75℃下加热18h。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,倒入分液漏斗,并且用水(2×5mL)、盐水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且浓缩,得到粗产物。将粗材料使用硅胶色谱用在己烷中的15%乙酸乙酯洗脱来纯化,收集级分并且将其浓缩以产生4-(3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.45g, 1.046mmol, 33.3%产率),为油。LCMS停留时间2.30min[H]。MS(E<sup>-</sup>)m/z: 395 (M-H)。

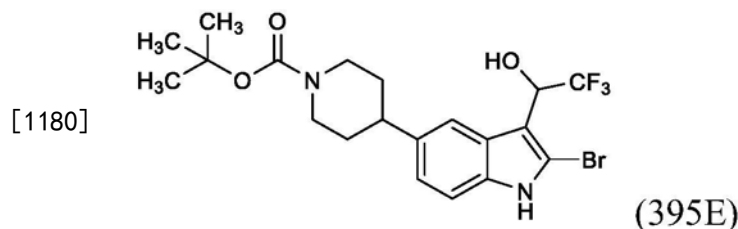
[1176] 中间体395D: 4-(3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1178] 将4-(3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.45g, 1.135mmol)在乙酸乙酯(15mL)中的溶液用氮气吹扫。接下来,添加钯炭(0.18g, 1.70mmol)并且将混合物用N<sub>2</sub>吹扫3次。通过气球将氢气引入混合物中,并且将反应混合物在室温下搅拌5小时。将悬浮液通过硅藻土过滤,收集滤液并且将其浓缩以提供粗化

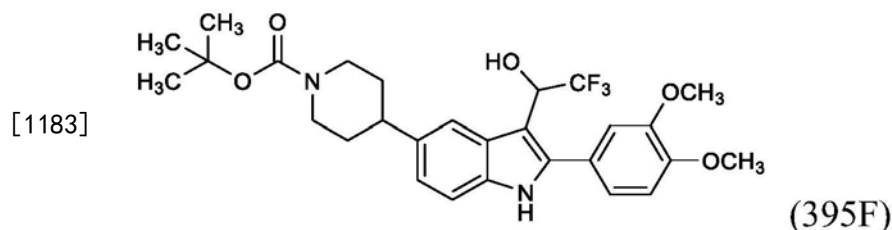
合物。将粗材料通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在己烷中的15%乙酸乙酯中,收集级分并且将其浓缩,得到4-(3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.3g,66%产率),为白色固体。LCMS停留时间2.1min[H]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:397(M-H)。

[1179] 中间体395E:4-(2-溴-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



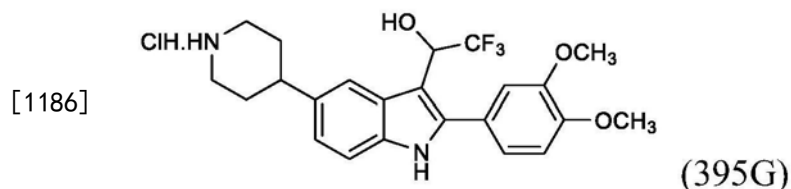
[1181] 在0℃下向4-(3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.3g,0.75mmol)在DCE(10mL)中的溶液中通过加料漏斗经10min滴加溶解于DCE(10mL)中的NBS(0.13g,0.75mmol)。将所得棕色溶液在室温下搅拌20min。将反应应用亚硫酸钠溶液(15mL)淬灭。从反应混合物中除去挥发物,将残余物吸纳于DCM(20mL)中,并且将水层分离。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以产生粗化合物。将粗材料通过ISCO使用40g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在石油醚中的15%乙酸乙酯中,收集级分并且将其浓缩,得到4-(2-溴-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.12g,22%产率),为淡黄色固体。LCMS停留时间2.51min[C]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:477(M+H)。

[1182] 中间体395F:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



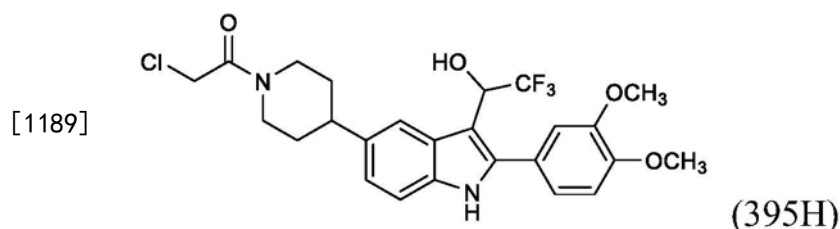
[1184] 将4-(2-溴-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.1g,0.21mmol)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.082g,0.48mmol)、和碳酸铯(0.20g,0.62mmol)在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液用N<sub>2</sub>脱气10min。接下来,添加四(三苯基膦)钯(0.024g,0.021mmol),并且将混合物再脱气5min。将所得反应混合物在70℃下加热5h。将反应混合物浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液用水洗涤。收集有机层,将其经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以得到粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用12g二氧化硅柱纯化,将化合物洗脱到在石油醚中的18%乙酸乙酯中,将级分合并并且浓缩,得到4-(2-(2,3-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.07g,44%产率),为白色固体。LCMS停留时间2.47min[H]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:533(M-H)。

[1185] 中间体395G:1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇盐酸盐



[1187] 在室温下向4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.07g,0.131mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.2ml),然后将混合物在室温下搅拌1h。观察到固体材料从反应混合物中缓慢沉淀。将浆料浓缩,并且将残余物与乙醚(2×10mL)一起磨碎,得到1-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.05g,88%产率),为淡黄色固体。LCMS停留时间1.94min [H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 435 (M+H)。

[1188] 中间体395H:2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮



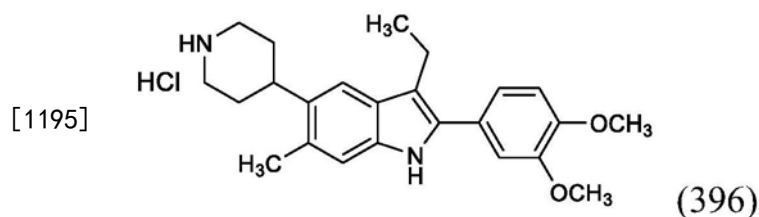
[1190] 向1-(2-(2,3-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙醇(0.05g,0.095mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(0.08mL,0.460mmol)和氯乙酰氯(0.015mL,0.184mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将混合物浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液用水洗涤。收集有机层,将其经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩以产生粗化合物。将粗材料通过快速色谱使用24g二氧化硅柱纯化,并且将化合物洗脱到在石油醚中的50%乙酸乙酯中,将级分合并并且浓缩,得到2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(0.049g,84%产率),为淡黄色固体。LCMS停留时间2.31min [H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 509 (M-H)。

[1191] 实施例395:

[1192] 向在THF(2mL)中的2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙酮(40mg,0.078mmol)中添加DIPEA(0.027mL,0.157mmol),接着滴加二甲基胺(0.117mL,0.235mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物质浓缩,并且将获得的残余物通过制备型HPLC纯化。LCMS停留时间1.855min [H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 520 (M+H)。

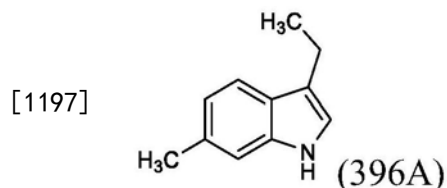
[1193] 实施例396

[1194] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶,HCl



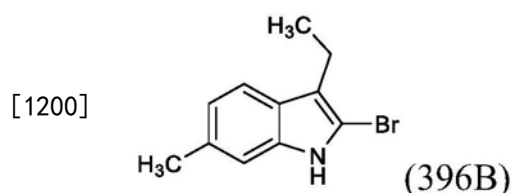


[1196] 制备396A:3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



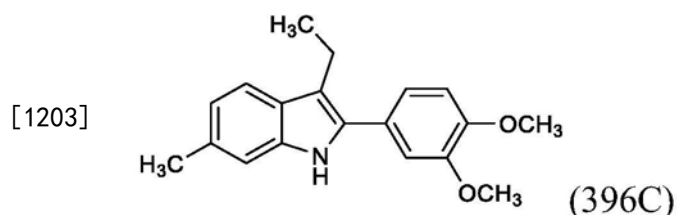
[1198] 向30ml压力管中添加6-甲基-1H-吡啶(1.300g, 9.91mmol)、Shvo催化剂(0.107g, 0.099mmol)、碳酸钾(0.068g, 0.496mmol)、和二乙基胺(1.450g, 19.82mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续48小时。将反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,并且用1N HCl洗涤。将有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物在120G ISCO柱上用0-70%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化。在将级分浓缩之后,收集3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.493g, 31%产率)。LC停留时间1.01min[B1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:160(M-H)。

[1199] 制备396B:2-溴-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



[1201] 向100ml圆底烧瓶中添加3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.593g, 3.72mmol)和DCE(15mL)。将NBS(0.630g, 3.54mmol)溶解于5mL DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应中。将反应混合物搅拌另外15分钟,然后用5mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭。将混合物添加到分液漏斗,并且分离各层。将有机物用水、接着盐水洗涤。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物吸纳于最少量DCM中并且充填到24G ISCO柱中,其中用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集2-溴-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶,为白色泡沫(0.660g, 74.4%产率)。LC停留时间1.20min[B1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:238/240(M-H)。

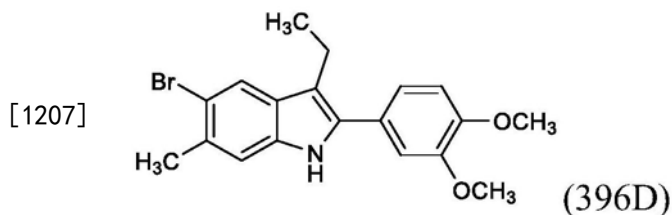
[1202] 制备396C:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



[1204] 在装配有特氟隆衬里的帽的40ml反应小瓶中,将2-溴-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.737g, 3.10mmol)吸纳于THF(7mL)中。接下来,添加(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.591g, 3.25mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.063g, 0.077mmol)、和磷酸钾溶液(3.10mL, 9.29mmol)并且将混合物加盖并且进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在50℃下加热1小时。将混合物冷却至室温并且在氮气流下浓缩。将粗残余物用1mL DCM稀释并且充填到24GISCO柱中,其中用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶,为白色固体(0.425g, 46%产率)。LC停留时间2.26min[B1]。

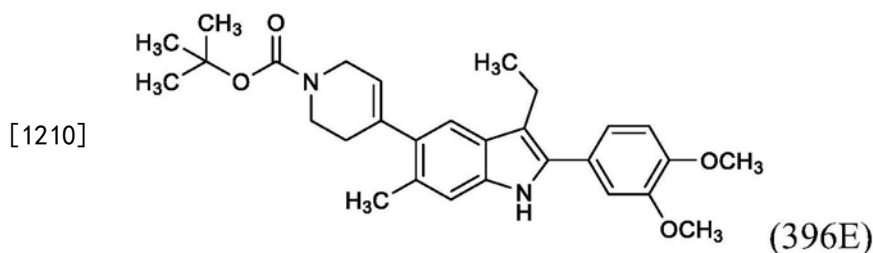
[1205] MS(E<sup>-</sup>)m/z:296(M-H)。

[1206] 制备396D:5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶



[1208] 向100ml圆底烧瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.230g,0.779mmol)和DCE(3mL)。将NBS(0.132g,0.740mmol)溶解于2mL DCE中,并且经15分钟通过加料漏斗滴加到反应混合物中。将反应混合物搅拌另外15分钟。将反应通过添加5mL 10%亚硫酸钠溶液淬灭。将混合物添加到分液漏斗,并且分离各层。将有机物用水、接着盐水洗涤。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残余物吸纳于最少量DCM中并且充填到24G ISCO柱中,其中用0-50%乙酸乙酯/庚烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶,为白色泡沫(0.050g,17.16%产率)。LC停留时间1.22min[B1]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:375(M-H)。

[1209] 制备396E:叔丁基-4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸



[1211] 向在100ml圆底烧瓶中的5-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶(0.400g,1.069mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.022g,0.027mmol)、和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.347g,1.122mmol)的混合物中添加THF(35mL),接着添加磷酸三钾水溶液(1.069mL,3.21mmol)。将特氟隆衬里的隔膜帽装配到该烧瓶。将系统在真空下抽排(通过来自氮气/真空歧管线的针)并且用氮气回填。将该程序重复三次。将针移除,并且将烧瓶在75℃下加热18h。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)和饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗材料溶解于少量DCM中并且充填到ISCO硅胶24G ISCO柱中,并且经20min用0%-50%EtOAc/己烷的梯度洗脱,得到4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.350g,68.7%产率)。LC停留时间1.20min[B1]。MS(E<sup>+</sup>)m/z:477(M-H)。

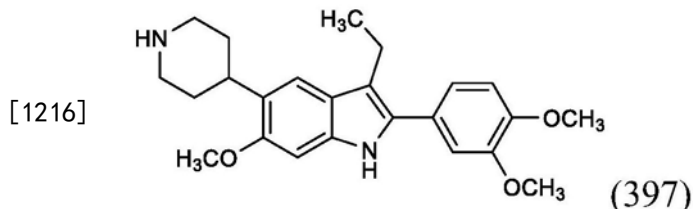
[1212] 实施例396:

[1213] 向250ml圆底烧瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.400g,0.839mmol)和乙酸乙酯(5mL)。将烧瓶用氮气吹扫,并且添加Pd/C(0.045g,0.042mmol)。在进行氮气泵送/吹扫三次后,通过气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液通过槽纹滤

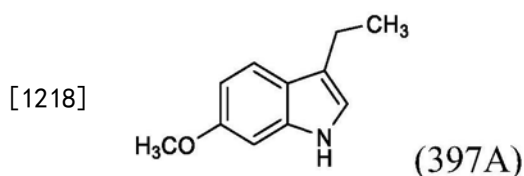
纸过滤,并且将滤液浓缩。向其中添加4M HCl/二噁烷(2.098mL,8.39mmol),并且将反应容器加盖并且将混合物在室温下搅拌1小时。除去挥发物,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯HCl(0.29g,91%产率)。LC停留时间1.19min[B1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :379 (M-H)。

[1214] 实施例397

[1215] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯

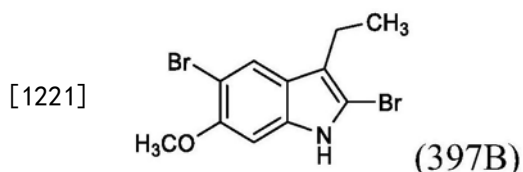


[1217] 制备397A:5-溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡咯



[1219] 向4个单独的30ml压力管中(800mg每个)添加6-甲氧基-1H-吡咯(3.20g, 21.74mmol)、Shvo催化剂(0.236g,0.217mmol)、碳酸钾(0.150g,1.087mmol)和二乙基胺(3.18g,43.5mmol)。将反应混合物用氮气吹扫并且加热至155℃持续12小时。将反应混合物在氮气流下浓缩。将所得残余物充填220G ISCO柱(固载在硅藻土上)中,将其用0-55%乙酸乙酯/己烷洗脱。在将级分浓缩之后,收集5-溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡咯,为微棕色油(2.65g,70%)。LC停留时间=1.07min[B1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :176 (M-H)。

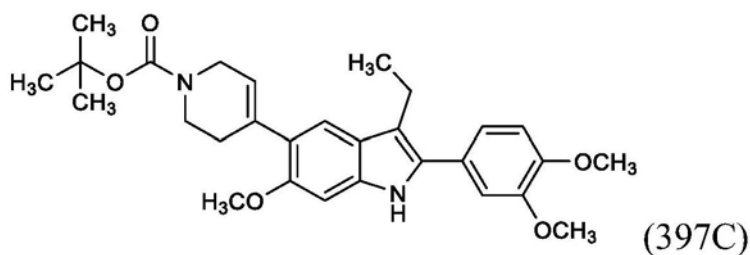
[1220] 制备397B:2,5-二溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡咯



[1222] 向100ml圆底烧瓶中添加3-乙基-6-甲氧基-1H-吡咯(0.150g,0.856mmol)和DCM(4mL)。将反应混合物冷却至0℃,并且通过移液器经5分钟滴加在2ml DCM中的NBS(0.289g, 1.626mmol)。在0℃下另外搅拌5分钟后,通过添加2ml 10%亚硫酸钠溶液将反应淬灭。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗中,并且用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。收集有机物,并且将其经无水硫酸钠干燥。将悬浮液过滤,并且将滤液在真空中浓缩以给出2,5-二溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡咯,为微紫色固体。LC停留时间1.11min[B1]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ :333 (M-H)。

[1223] 制备397C:4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡咯-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

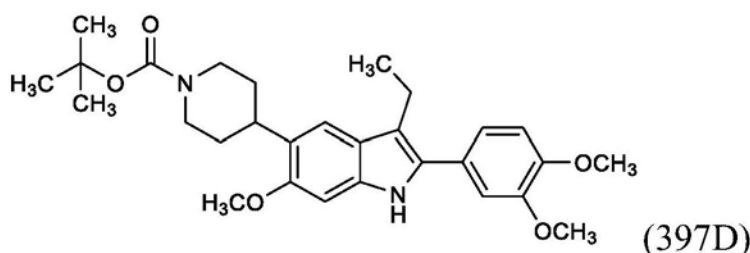
[1224]



[1225] 向2打兰小瓶中添加2,5-二溴-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(0.156g,0.856mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.070g,0.086mmol)和5ml THF。将小瓶用特氟隆衬里的帽加盖,并且添加3M磷酸三钾溶液(0.90mL)。将混合物进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在50℃下加热1小时。将混合物冷却至室温,并且添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.397g,1.284mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(0.070g,0.086mmol)和3M磷酸三钾溶液(0.90mL)。将混合物进行氮气泵送/吹扫3次。将反应混合物在75℃下加热1小时。将混合物冷却至室温并且用EtOAc(100mL)稀释,倒入分液漏斗并且用水(2×50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。收集有机物,并且将其经无水硫酸钠干燥。将悬浮液过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以给出粗产物。将粗产物使用24G ISCO硅胶柱纯化,将其用0-50%乙酸乙酯/己烷经20分钟的时间段洗脱。在将级分浓缩之后,收集4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.100g,24%),为褐色固体。LC停留时间=1.18min[B1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:393(M-H)。

[1226] 制备397D:2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶

[1227]



[1228] 向帕尔瓶中添加4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.100g,0.203mmol)和甲醇(5ml)。将该瓶用氮气吹扫,并且添加Pd(OH)<sub>2</sub>(0.014g,0.020mmol)。将该瓶置于帕尔装置(Parr apparatus)上,并且进行氮气泵送/吹扫3次后,将容器用氢气加压至50psi。允许在此压力下摇动反应混合物持续18小时。将烧瓶抽排并且用氮气填充。将悬浮液用甲醇(50ml)稀释,并且通过槽纹滤纸过滤。将滤饼用另外的甲醇洗涤若干次。将滤液在真空中浓缩,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶(0.090g,90%产率)。LC停留时间=1.18min[B1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:395(M-H)。

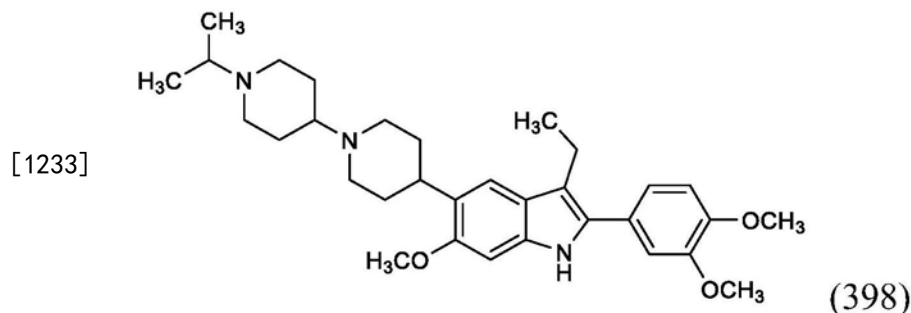
[1229] 实施例397:

[1230] 向2打兰反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶(0.090、0.180mmol)和DCM(1ml),接着添加4M HCl/二噁烷(0.071mL,0.926mmol)。将反应混合物在室温下搅拌60分钟,然后在氮气流下浓缩至干。将残余物吸纳于DMF(1mL)中,并且将固体通过0.45微米注射器过滤器过滤,并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:

具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在25分钟内10-50%B,然后在50%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-三氟乙酸盐(0.080g,100%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.28min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:395(M-H)。(2)LC停留时间=1.27min[B1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:395(M-H)。

[1231] 实施例398

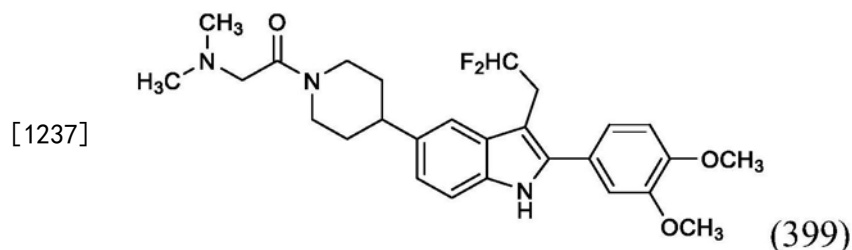
[1232] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-6-甲氧基-1H-吡啶



[1234] 向2打兰反应小瓶中添加2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(0.020g,0.046mmol)和DMF(1ml)。向其中添加TEA(0.028mL,0.203mmol)、1滴乙酸、和1-异丙基哌啶-4-酮(0.0063g,0.041mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并且添加氰基硼氢化钠(0.0076g,0.122mmol)。将反应小瓶加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将悬浮液通过0.45微米注射器过滤器过滤,并且通过制备型LC/MS使用以下条件将粗材料纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm微粒;流动相A:5:95乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:具有0.1%三氟乙酸的水;梯度:在25分钟内5-45%B,然后在45%B下保持5分钟;流量:20mL/min。将含有希望的产物的级分合并并且通过离心蒸发干燥,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-6-甲氧基-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-1H-吡啶(0.0134g,55%产率)。使用两次分析LC/MS注射以确定最终纯度。(1)LC停留时间1.44min[C1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:520(M-H)。(2)LC停留时间=1.19min[D1]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:520(M-H)。

[1235] 实施例399

[1236] 1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮

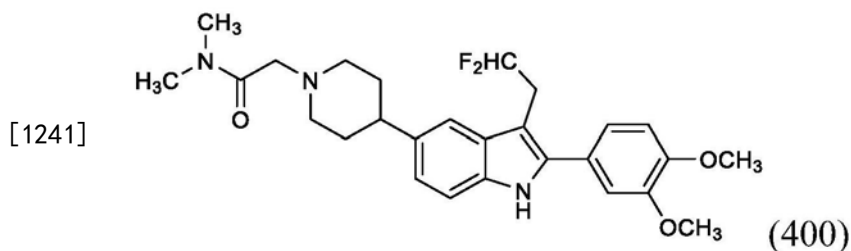


[1238] 在室温下在氮气气氛下向3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶(40mg,0.100mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加2-(二甲基氨基)乙酸

(10.30mg, 0.100mmol)、HATU (76mg, 0.200mmol) 和TEA (0.042mL, 0.300mmol)。将反应混合物搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用冰冷水 (2×10mL) 洗涤。将分离的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩并且通过制备型LCMS用以下条件纯化: Waters Xbridge C18, 19×150mm, 5μm; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5μm; 流动相A: 5:95乙腈: 具有0.1% TFA的水; 流动相B: 95:5乙腈: 具有0.1% TFA的水; 梯度: 在25分钟内15%-50%B, 接着在50%B下保持10分钟并且在100%B下保持5分钟; 流量: 15mL/min。将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥, 得到1-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮 (12mg, 0.025mmol, 24%产率), 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.50-1.81 (m, 2H) 1.86-1.96 (m, 2H) 2.79-2.89 (m, 8H) 3.13-3.28 (m, 1H) 3.29-3.34 (m, 1H) 3.83 (d, J=5.84Hz, 6H) 4.25-4.44 (m, 2H) 4.50-4.64 (m, 1H) 6.15-6.51 (m, 1H) 7.00-7.07 (m, 1H) 7.08-7.14 (m, 1H) 7.14-7.21 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 1H) 7.39-7.46 (m, 1H) 10.91-11.58 (m, 1H)。LC停留时间1.385min [E]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 486.4 (M+H)。

#### [1239] 实施例400

[1240] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

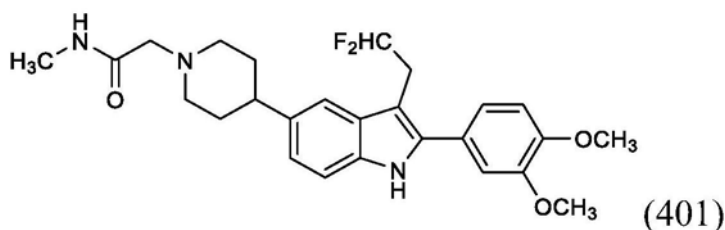


[1242] 在室温下在氮气气氛下向3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-1H-吡啶 (20mg, 0.050mmol) 在THF (3mL) 中的搅拌溶液中添加2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (7.29mg, 0.060mmol) 和DIPEA (0.013mL, 0.075mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用冰冷水 (2×10mL) 洗涤。将分离的有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩并且通过制备型LCMS用以下条件纯化: Waters Xbridge C18, 19×150mm, 5μm; 保护柱: Waters XBridge C18, 19×10mm, 5μm; 流动相A: 5:95甲醇: 具有10mM NH<sub>4</sub>OAc的水; 流动相B: 95:5甲醇: 具有10mM NH<sub>4</sub>OAc的水; 梯度: 在25分钟内15%-65%B, 接着在65%B下保持10分钟并且在100%B下保持5分钟; 流量: 15mL/min。将含有产物的级分合并并且使用Genevac离心蒸发器干燥, 得到2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (14mg, 0.028mmol, 46%产率), 为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.15-11.19 (m, 1H) 7.41-7.45 (m, 1H) 7.24-7.32 (m, 1H) 7.14-7.20 (m, 1H) 7.07-7.13 (m, 1H) 6.99-7.05 (m, 1H) 3.12-3.18 (m, 2H) 3.03-3.09 (m, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 2.78-2.84 (m, 3H) 2.64-2.71 (m, 2H) 2.31-2.37 (m, 4H) 2.05-2.22 (m, 1H) 1.62-1.79 (m, 1H)。LC停留时间1.424min [E]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 486.4 (M+H)。

#### [1243] 实施例401

[1244] 2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺

[1245]

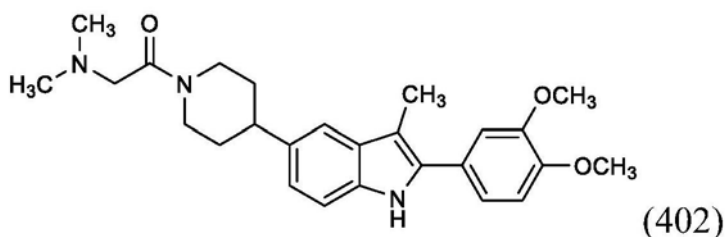


[1246] 根据描述于实施例400中的通用程序使用3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡咯 (20mg, 0.050mmol)、2-氯-N-甲基乙酰胺 (6.44mg, 0.060mmol) 和DIPEA (0.013mL, 0.075mmol) 制备2-(4-(3-(2,2-二氟乙基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡咯-5-基)吡啶-1-基)-N-甲基乙酰胺 (6mg, 0.013mmol, 25%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.12-11.24 (m, 1H) 7.38-7.48 (m, 1H) 7.25-7.33 (m, 1H) 7.15-7.24 (m, 1H) 7.07-7.15 (m, 1H) 6.96-7.05 (m, 1H) 6.05-6.54 (m, 1H) 3.24-3.45 (m, 2H) 2.88-3.09 (m, 2H) 2.51-2.78 (m, 3H) 2.37-2.48 (m, 2H) 1.94-2.13 (m, 2H) 1.69-1.81 (m, 3H)。LC停留时间=1.595min [E]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 472.3 (M+H)。

[1247] 实施例402

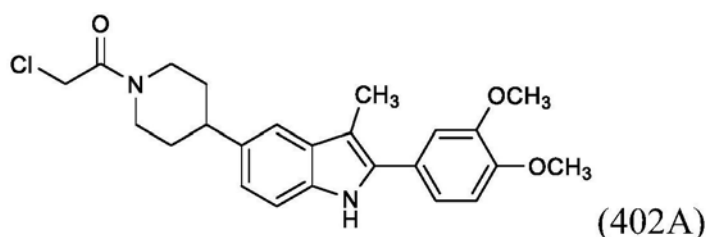
[1248] 1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)吡啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮

[1249]



[1250] 制备402A: 2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)吡啶-1-基)乙酮

[1251]



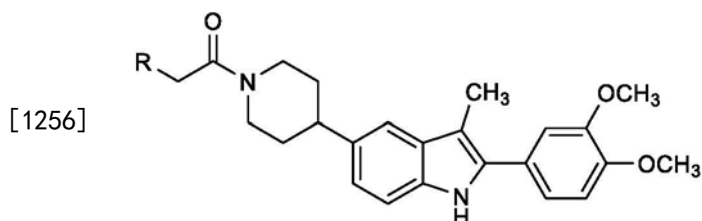
[1252] 向2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(吡啶-4-基)-1H-吡咯 (0.3g, 0.856mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.449mL, 2.57mmol) 和2-氯乙酰氯 (0.116g, 1.027mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将混合物浓缩并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。将溶液用水洗涤, 收集有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩, 得到粗化合物。将粗材料通过combiflash使用24g二氧化硅柱纯化。将化合物洗脱到在石油醚中的50%乙酸乙酯中, 将级分合并并且浓缩, 得到2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)吡啶-1-基)乙酮, 为淡黄色固体。(0.29g, 84%产率)。LCMS停留时间1.10min [H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z: 427 (M+H)。

[1253] 实施例402:

[1254] 向2-氯-1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡咯-5-基)吡啶-1-基)乙酮 (0.1g, 0.234mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.123mL, 0.703mmol), 接着添加二甲

基胺 (10.56mg, 0.234mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将残余物用乙酸乙酯稀释, 并且将溶液用水洗涤。收集有机层, 将其经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且浓缩以得到粗化合物。将粗材料通过SCP纯化, 得到1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮 (0.021g, 20% 产率), 为淡黄色固体。LCMS停留时间2.69min [F]。MS ( $\text{E}^-$ )  $m/z$ : 436.2 (M+H)。

[1255] 以下实施例是根据描述于实施例402中的通用程序的。

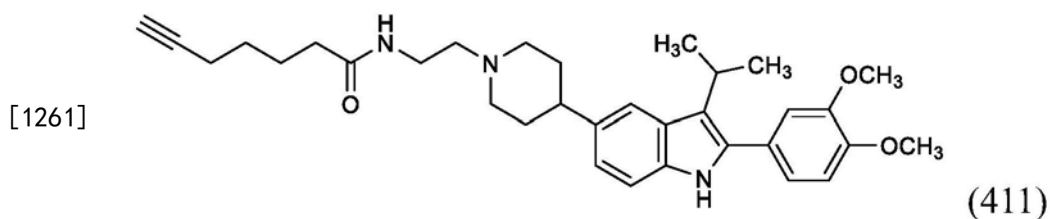


[1257] 表27

实施例 编号	R	$\text{M}^{+1}$	RT	方法
404		575	2.89	F
405		482	1.92	F
406	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	480	2.00	F
407		519	2.19	E
408	-N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	466	2.27	F
409		491	1.94	F
410		505	2.26	E

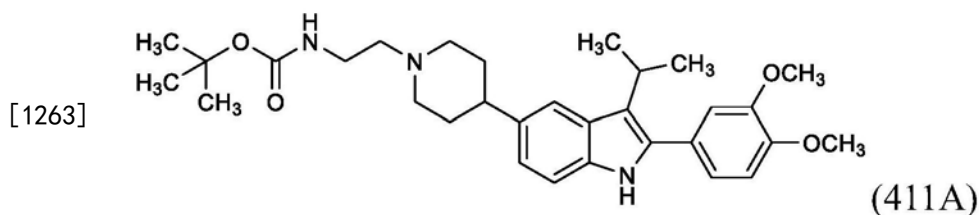
[1259] 实施例411

[1260] N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)庚-6-炔基酰胺



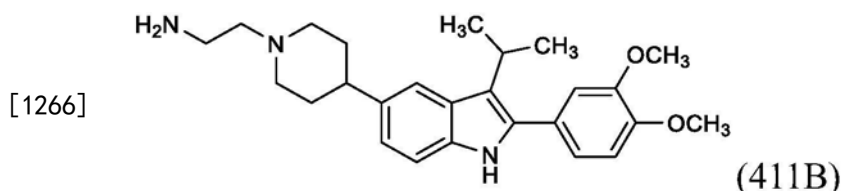
[1262] 制备411A: (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯





[1264] 向2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯(0.5g,1.321mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中添加 $K_2CO_3$ (0.183g,1.321mmol),接着添加(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.296g,1.321mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。蒸发含有乙腈的残余物,得到粗化合物。将粗化合物通过combiflash使用正己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂纯化,得到(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(0.3g,44%)。LCMS停留时间0.99min[H]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :522(M+H)。

[1265] 制备411B:2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙-1-胺



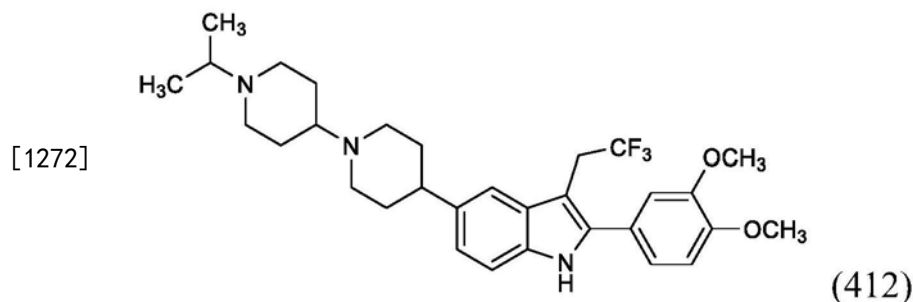
[1267] 向(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.575mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(0.25mL,2.87mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。蒸发含有TFA和DCM的残余物,得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙-1-胺(0.21g,87%产率),为棕色固体。LCMS停留时间1.04min[H]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :422(M+H)。

[1268] 实施例411:

[1269] 向2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙胺(0.1g,0.237mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加庚-6-炔酸(0.030g,0.237mmol),接着添加HATU(0.090g,0.237mmol)和DIPEA(0.041mL,0.237mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。蒸发含有DMF的残余物,得到粗化合物。将粗材料通过SCP纯化,得到N-(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1H-吡咯-5-基)哌啶-1-基)乙基)庚-6-炔基酰胺(0.012g,8%产率),为淡黄色固体。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.79(s,1H),7.72(t, $J$ =5.5Hz,1H),7.49(s,1H),7.24(d, $J$ =8.3Hz,1H),7.11-6.98(m,3H),6.95(dd, $J$ =8.3,1.5Hz,1H),3.82(d, $J$ =7.5Hz,6H),3.31(dt, $J$ =14.1,7.0Hz,1H),3.23-3.15(m,2H),2.98(d, $J$ =11.0Hz,1H),2.73(t, $J$ =2.6Hz,1H),2.37(t, $J$ =6.9Hz,2H),2.17(td, $J$ =7.0,2.5Hz,2H),2.12-1.99(m,4H),1.87-1.76(m,6H),1.71-1.63(m,2H),1.61-1.53(m,2H),1.50-1.36(m,6H)。LCMS停留时间2.18min[F]。MS( $E^-$ ) $m/z$ :530(M+H)。

[1270] 实施例412

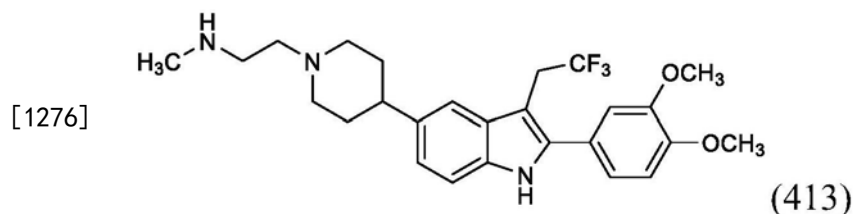
[1271] 2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯



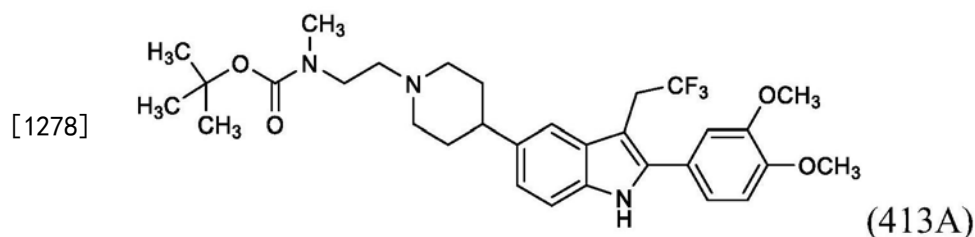
[1273] 向2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚盐酸盐(30mg, 0.066mmol)和1-异丙基哌啶-4-酮(13.99mg, 0.099mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加异丙醇钛(IV)(0.048mL, 0.165mmol)。将反应混合物加热至50℃持续5h。使反应物质达到环境温度,并且添加氰基硼氢化钠(8.29mg, 0.132mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。蒸发含有甲醇的残余物,得到粗化合物。将粗材料通过SCP纯化,得到2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1'-异丙基-[1,4'-二哌啶]-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚。(0.008g、22%产率),为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.28(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29(d, J=8.3Hz, 1H), 7.19-7.07(m, 3H), 3.82(d, J=3.8Hz, 6H), 3.80-3.69(m, 2H), 2.66-2.62(m, 3H), 2.31-2.15(m, 2H), 2.13-2.02(m, 6H), 1.89(s, 6H), 1.83-1.59(m, 2H), 1.48-1.35(m, 1H), 0.95(d, J=6.5Hz, 6H)。LCMS停留时间1.07min[H]。MS(E<sup>-</sup>)m/z:544(M+H)。

[1274] 实施例413

[1275] 2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺



[1277] 制备413A: (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1279] 向2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚盐酸盐(40mg, 0.088mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(15.23mg, 0.088mmol),接着添加异丙醇钛(IV)(0.064mL, 0.220mmol)。将反应混合物加热至50℃持续5h。将反应混合物冷却至环境温度。添加氰基硼氢化钠(11.05mg, 0.176mmol),并且将反应混合物在环境温度下搅拌12h。蒸发含有甲醇的残余物,得到粗化合物。将粗材料通过combiflash纯化,得到(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.0042g, 79%产率),为白色固体。LCMS

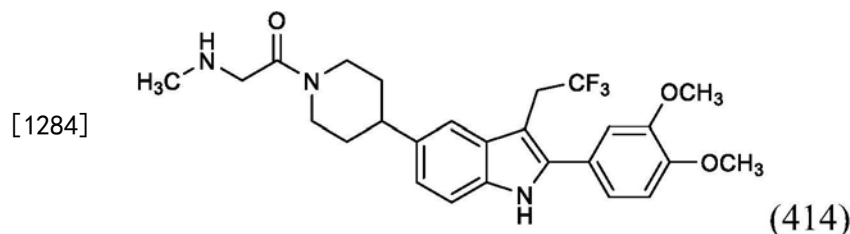
停留时间1.01min[H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:576 (M+H)。

[1280] 实施例413:

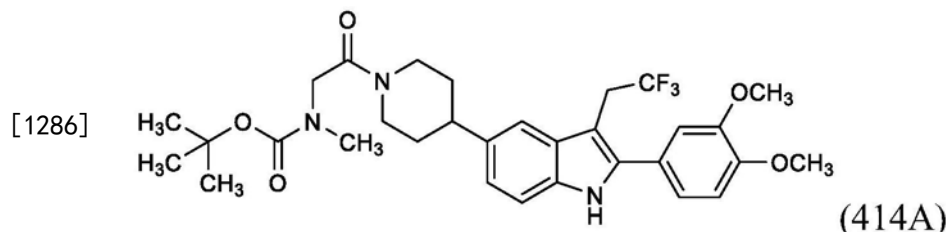
[1281] 向(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.069mmol)在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL, 6.49mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。蒸发含有TFA和DCM的残余物,得到粗化合物。将粗材料通过SCP纯化,得到2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-N-甲基乙胺(0.007g, 21%产率),为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.39(br.s., 1H), 8.68(br.s., 1H), 7.35(d, J=8.3Hz, 2H), 7.23-7.07(m, 4H), 3.83(d, J=3.3Hz, 6H), 3.81-3.71(m, 3H), 2.66-2.62(m, 6H), 2.08(br.s., 3H), 1.91(m, 6H)。LCMS停留时间1.04min[H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:476 (M+H)。

[1282] 实施例414

[1283] (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1285] 制备414A: (2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1287] 向2-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(哌啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶盐酸盐(40mg, 0.088mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加BOC-SAR-OH(16.64mg, 0.088mmol)、TEA(60mg, 0.44mmol)、HATU(33.4mg, 0.088mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将含有DMF的残余物浓缩,得到粗产物。将粗产物进一步用冰冷水处理,并且将所得沉淀的黄色固体过滤并且干燥,得到(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 87%产率)。LCMS停留时间4.08min[H]。MS (E<sup>-</sup>) m/z:588 (M-H)。

[1288] 实施例414:

[1289] 向(2-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.068mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加HCl(0.2mL, 4M, 在二噁烷中)。将反应混合物在环境温度下搅拌12h。将含有二噁烷的残余物浓缩,得到粗产物。将粗材料通过SCP纯化,得到1-(4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙酮(0.0021g, 11%产率),为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.32(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.31(d, J=8.3Hz, 1H), 7.19-7.08

(m, 3H), 7.03 (dd,  $J=8.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 8H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 1H), 3.10 (t,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.64 (dd,  $J=12.3, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 1.52 (dd,  $J=12.5, 3.8\text{Hz}$ , 1H)。LCMS停留时间1.37min[H]。MS ( $E^-$ )  $m/z$ : 490 ( $M+H$ )。

[1290] 根据所指示的表中的通用程序制备以下实施例。

[1291] 表28

实施 例 编号	R	$M^{+1}$	$R_T$ (min)	HPLC 方法	Table
415		422.3	1.42	C1	8
416		490.4	1.72	C1	7
417		490.4	1.99	C1	7
[1292] 418	 Racemate racemate 外消旋物	643	2.02	A	24
419		504	1.87	A	25
420	 Isomer 1 Isomer 异构体	643	1.98	A	24
421	 Isomer 2 Isomer 异构体	643	1.99	A	24

[1293] 生物学测定

[1294] 本发明化合物的药理学特性可通过许多生物学测定证实。已经用本发明的化合物进行以下示例的生物学测定。

[1295] TLR7/8/9抑制报告测定

[1296] 使用过表达人TLR7、TLR8或TLR9受体的HEK-Blue™-细胞 (Invivogen) 来使用诱导型SEAP (分泌胚胎碱性磷酸酶) 报告基因在融合至5个NF-κB和AP-1结合位点的IFN-β最小启动子的控制下筛选这些受体的抑制剂。简言之, 将细胞接种到Greiner 384孔板中 (对于TLR7每孔15000个细胞, 对于TLR8每孔20,000个细胞, 并且对于TLR9每孔25,000个细胞), 并且然后用在DMSO中的测试化合物处理, 产生0.05nM-50μM的最终剂量反应浓度范围。在室温下进行30分钟的化合物预处理后, 然后用TLR7配体 (gardiquimod, 最终浓度为7.5μM)、TLR8配体 (R848, 最终浓度为15.9μM) 或TLR9配体 (ODN2006, 最终浓度为5nM) 刺激细胞以激活诱导产生SEAP的NF-κB和AP-1。在37℃、5%CO<sub>2</sub>下孵育22小时后, 根据制造商的说明书通过添加HEK-Blue™检测试剂 (Invivogen) (允许检测SEAP的细胞培养基) 来测定SEAP水平。百分比抑制被测定为与用已知抑制剂处理的孔相比, 用单独的激动剂加DMSO处理的孔中存在的HEK-Blue信号的%降低。

[1297] 表29

[1298] TLR7/8/9抑制数据

[1299]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
1	583	-	5910	212	13	20	1187
2	985	-	206	213	31	18	2074
3	339	216	117	214	21	256	50000
4	3771	-	190	215	36	163	2020
5	1706	-	447	216	212	-	50000
6	1227	247	221	217	409	379	2133

[1300]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
7	2160	-	569	218	44	54	1279
8	50000	-	50000	219	33	39	2104
9	1548	457	360	220	25	21	5577
10	606	201	202	221	162	-	50000
11	934	-	216	222	45	67	6881
12	1335	-	649	223	48	98	50000
13	50000	-	1081	224	46	27	403
14	2108	-	1093	225	445	-	3228
15	8303	-	602	226	16	17	1419
16	-	-	1966	227	29	24	1734
17	368	-	729	228	46	118	15072
18	6449	-	1199	229	25	43	4981
19	10497	-	2554	230	19	18	2197
20	2225	978	1736	231	96	63	1931
21	72	242	83	232	120	169	307
22	1163	-	1115	233	23	27	877
23	101	151	154	234	172	63	1880
24	50000	27864	17478	235	15	39	774
25	317	-	169	236	29	38	1384

[1301]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
26	348	-	318	237	15	22	1161
27	850	-	2804	238	36	5	1425
28	638	-	1008	239	11	17	516
29	1635	-	787	240	11	34	1386
30	666	-	860	241	12	13	571
31	347	-	225	242	23	14	976
32	2478	-	3588	243	55	16	1505
33	50000	-	3719	244	6	16	381
34	673	-	347	245	26	26	1140
35	2685	-	1429	246	11	19	664
36	1156	-	348	247	40	38	4132
37	1055	-	637	248	33	22	163
38	663	-	210	249	21	17	780
39	1976	-	251	251	372	750	15321
40	512	-	2014	253	10	19	445
41	2341	-	3840	254	105	483	45215
42	687	-	120	255	34	480	50000
43	1161	926	2759	256	11	35	2323
44	468	926	301	258	18	17	1444

[1302]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
45	648	-	309	259	40	11	2028
46	3287	-	746	260	64	-	2701
47	589	-	1079	261	180	-	5759
48	560	616	435	262	61	23	2967
49	1364	260	550	263	82	-	790
50	1091	510	442	264	364	-	5088
51	240	-	89	265	180	-	50000
52	230	333	268	266	48	20	1261
53	188	-	116	267		25	
54	595	-	238	268	31	15	1485
55	86	293	72	269	2694	-	18627
56	409	-	217	270	191	-	1940
57	62	-	213	271	2377	-	10558
58	266	258	86	272	83	37	3401
59	477	187	180	273	7	29	565
60	270	-	111	274	68	228	829
61	1586	-	555	275	17	22	1663
62	225	217	196	276	17	27	3577
63	321	-	132	277	16	37	4982



[1303]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
64	163	195	112	278	8	11	2868
65	23968	41356	112	279	495	1163	17953
66	521	-	233	280	26	22	417
67	1955	-	70	281	17	20	586
68	288	182	88	282	29	33	3979
69	238	317	174	283	25	24	3901
70	3745	-	2284	284	39	25	4612
71	537	-	97	285	55	37	4953
72	563	312	356	286	5	17	603
73	5089	-	100	287	38	33	2277
74	1084	102	62	288	44	32	633
75	734	325	169	289	13	14	502
76	147	238	172	290	1743	803	5337
77	522	-	218	291	36	17	2312
78	223	143	130	292	22	22	1812
79	2322	-	122	293	28	33	777
80	433	284	80	294	1204	554	2217
81	538	-	190	295	50	22	5313
82	145	-	165	296	35	22	3030

[1304]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
83	2629	-	1555	297	48	19	3053
84	490	143	192	298	47	27	3941
85	907	-	247	299	204	128	6985
91	829	352	313	300	85	70	321
92	576	-	59	301	66	19	3121
93	903	302	237	302	40	18	564
94	1774	281	195	303	30	31	1790
95	819	195	115	304	64	61	2750
96	2534	-	186	305	27	26	561
97	931	196	397	306	153	73	2681
99	938	-	1017	307	52	38	579
100	175	-	543	308	37	41	2609
101	1793	-	209	309	31	59	6917
102	559	-	382	310	290	488	5231
103	344	-	157	311	148	60	2482
104	2174	-	1049	312	8	28	1373
105	144	-	385	313	73	496	48350
106	905	-	307	314	284	657	26620
107	1313	-	614	315	538	824	-

[1305]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
108	3541	-	861	317	38	82	4719
109	50000	-	16950	318	3282	6075	11161
110	1123	-	288	319	45	46	9112
111	387	-	1506	320	71	124	5019
112	250	-	319	321	22	21	4499
113	371	-	885	322	21	22	2794
114	5259	958	737	323	42	20	2869
115	132	2228	77	324	51	20	3533
116	1288	95	830	325	269	147	50000
117	1343	-	882	326	127	192	50000
118	-	347	260	329	15	19	1158
119	1999	555	409	330	57	84	1614
120	2739	1264	157	331	33	221	5234
121	661	65	378	332	1855	4106	50000
122	57	26	1413	333	94	702	50000
123	398	150	170	334	130	412	7768
124	1872	248	1281	335	331	632	15252
125	182	150	410	336	359	697	27827
126	920	114	481	337	3571	5077	50000

[1306]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
127	1619	345	267	338	1494	1463	50000
128	3278	629	947	339	331	822	50000
129	1137	378	-	340	22	32	914
130	4168	792	6232	341	5027	9388	50000
131	371	56	447	342	240	591	26434
132	50000	50000	695	343	174	371	40842
133	208	160	657	344	881	1420	50000
134	1692	399	7896	345	256	1034	25198
135	2914	635	7147	346	213	529	2937
136	735	330	-	347	155	767	39078
137	4692	1293	2596	348	413	1420	15314
138	3511	268	1397	349	291	671	9728
139	579	206	444	350	624	2052	50000
140	1024	240	479	351	17	57	1562
141	3742	9781	50000	352	458	765	28933
142	898	101	133	353	229	964	39951
143	1264	706	730	354	22	82	2150
144	473	73	495	355	19	41	2280
145	8173	261	-	356	618	626	50000

[1307]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
146	586	178	-	357	690	943	50000
147	292	101	552	358	50000	2920	50000
149	345	31	152	359	19	63	267
150	7978	1355	2335	360	16	43	392
151	507	403	556	361	100	109	2423
152	590	33	233	362	65	109	1146
153	1467	364	547	363	8	44	268
155	134	29	492	364	23	76	563
157	71	-	2839	365	14	24	190
158	219	-	678	366	4	23	141
159	42	26	3385	367	23	36	441
160	118	-	1900	368	159	74	1331
161	1210	332	50000	369	101	43	1954
162	88	23	402	370	27	55	399
163	280	-	2166	371	79	52	2456
164	160	-	2129	372	13	25	335
165	107	-	5170	373	16	44	370
166	300	-	6440	374	9	35	252
167	179	-	33197	375	29	117	701

[1308]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
168	142	41	870	376	178	65	2900
169	144	-	2097	377	233	204	8653
170	257	-	1666	378	622	451	14385
171	488	-	50000	379	94	39	4227
172	263	-	19340	380	33	55	745
173	43	25	2237	381	63	76	5912
174	1182		2567	382	17	62	555
175	1694	2060	14141	383	13	30	660
176	8919	6554	50000	384	150	81	2312
177	121	36	3358	385	61	41	4252
178	480	131	5226	386	557	590	50000
179	280	68	747	387	994	587	8427
180	50000	776	50000	388	9	40	288
181	52	66	2266	389	300	-	1641
182	610	-	50000	391	626	356	5399
183	533	838	10175	392	681	196	1796
184	191	136	2069	393	248	-	4853
185	273	837	32440	394	1390	660	2757
186	96	132	991	395	61	438	13169

[1309]

实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
187	167	162	1281	396	47	295	3427
188	70	213	613	399	106	82	2168
189	430	620	1153	400	157	110	3956
190	588	1759	280	401	132	128	5294
191	1190	110	1223	402	544	2284	5821
192	171	194	260	404	3147	3750	8635
194	73	54	5006	405	18260	29185	13510
196	12	16	521	406	1183	2052	3888
197	113	25	653	407	12315	50000	11489
198	379	22	490	408	898	4771	2004
199	120	19	257	409	1014	11158	2348
200	101	27	1259	410	3861	21141	5252
201	119	17	650	411	63	36	3891
202	155	13	340	412	19	21	247
203	128	286	6662	413	83	28	626
204	160	112	1996	414	58	86	1168
205	2371	6867	966	415	2132	-	1074
206	3575	14481	1001	416	677	-	291
207	7301	46877	2293	417	1176	-	565

[1310]

实施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)	实 施 例 编 号	TLR7 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR8 IC <sub>50</sub> (nM)	TLR9 IC <sub>50</sub> (nM)
208	9	35	374	418	79	77	1451
209	12	24	1661	419	31	47	2950
210	13	25	1935	420	66	25	279
211	14	25	990	421	114	71	2278

[1311] 体内小鼠TLR7和TLR9PD模型：

[1312] 将成年雄性C57BL/6小鼠用于实验。将小鼠（每组7至10只）根据体重随机分成不同的治疗组。将来自各治疗组的小鼠口服给予载体或测试化合物。在口服给予载体或测试化合物后30分钟，对于TLR7PD模型用gardiquimod的腹膜内注射并且对于TLR9PD模型用CpG-ODN的腹膜内注射攻击小鼠。在gardiquimod注射后90分钟和CpG-ODN注射后120分钟，在异氟烷麻醉下将小鼠取血，并且使用可商购的ELISA试剂盒（BD生物科技公司（BD Biosciences））估计血浆IL-6水平。在实验结束时，绘制平均细胞因子数据并且进行有Dunnett检验的单向ANOVA以计算测试化合物处理组对载体对照组的显著性。计算测试化合物处理组对载体对照组的细胞因子诱导的百分比抑制。来自用不同测试化合物进行的多次研究中的数据示出于表30中。

[1313] 表30：小鼠TLR7模型和TLR9PD模型中IL-6的百分比抑制

[1314]

TLR7 PD模型			TLR9 PD模型		
实施例 编号	剂量 (mg/kg)	IL6的%抑 制	实施例 编号	剂量 (mg/kg)	IL6的%抑 制
196	0.03	38	196	1	47
	0.1	34		3	75
	0.3	55		10	83
	1	68		30	88
	3	88		100	62



[1315]

209	10	97	209	-	-
	30	99		-	-
	0.001	11		1	29
	0.01	21		10	37
	0.1	61		30	37
	1	86		100	51
	0.001	34			
	0.01	39			
	0.1	59			
	1	82			

[1316] 咪喹莫特诱导的银屑病：

[1317] 使用8-9周龄的雄性C57BL/6小鼠来评估TLR7/8/9抑制剂对咪喹莫特诱导的银屑病的影响。将小鼠（每组7至10只）根据体重随机分成不同的治疗组。将来自各治疗组的小鼠用载体或测试化合物口服处理6天，每天一次。通过每天在小鼠的剃毛背部区域施用咪喹莫特乳膏持续6天来诱导银屑病。通过记录皮肤厚度、红斑和鳞屑每天监测疾病严重程度。还计算累积疾病得分以反映此模型中对炎症的总体严重程度的影响。在实验结束时，通过CO<sub>2</sub>窒息将所有小鼠安乐死，并且使皮肤样品经受组织学分析。在实验结束时，进行有Dunnett检验的单向ANOVA以计算测试化合物处理组对载体对照组的显著性。计算测试化合物处理组对载体对照组的咪喹莫特诱导的银屑病的总体百分比降低。来自用不同测试化合物进行的各种研究中的数据示出于表31中。

[1318] 表31

[1319] 咪喹莫特诱导的银屑病的抑制

[1320]

实施例 编号	剂量 (mg/kg)	%抑制			
		鳞屑	红斑	皮肤 厚度	累积 得分
实施例 196	1	35	31	16	27
	3	50	40	20	36
	10	60	48	30	46

[1321]	实施例 209	30	70	55	39	55
		0.1	13	3	0	3
		1	38	26	18	27
		10	50	41	29	40
		30	63	53	32	49

[1322] 系统性红斑狼疮 (SLE) 的MRL/lpr模型

[1323] 筛选12-14周龄的雄性MRL/lpr小鼠,并且基于抗dsDNA抗体和尿NGAL (嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白) 的滴度进行随机分组。将小鼠用载体或测试化合物口服处理8周,每天一次。通过测量包括蛋白尿、尿NGAL、抗dsDNA抗体滴度、和淋巴结病的终点来评价测试化合物对疾病严重程度的影响。在治疗开始前和治疗4周和8周后评价这些终点。在实验结束时,通过CO<sub>2</sub>窒息将所有小鼠安乐死,并且使肾脏样品经受组织学分析。在实验结束时,进行有Dunnett检验的单向ANOVA以计算测试化合物处理组对载体对照组的显著性。针对每个参数计算测试化合物处理组对载体对照组的疾病严重程度的百分比降低。通过考虑除淋巴结病之外的所有参数的平均抑制来计算累积疾病得分和累积疾病得分的百分比降低,来反映对疾病进展的总体严重程度的影响。来自用不同测试化合物进行的多次研究中的数据示出于表32中。

[1324] 表32

[1325] 系统性红斑狼疮MRL/lpr模型中的抑制疾病发展

实 施 例 编 号	剂 量 (mg/k g)	%抑制						
		抗dsDNA 抗体滴度	尿 NGAL	蛋白 尿	IL-12 p40	IL-1 0	淋巴 结病	累积 得分
[1326]	196	1	14	33	36	20	28	24
	3	30	41	55	22	35	37	42
	10	54	65	76	24	49	41	61
	30	84	67	82	51	73	59	76
209	1	44	36	46	13	10	35	42
[1327]	2	57	52	57	24	22	38	55
	5	67	54	61	18	36	50	61
	7.5	70	62	68	27	36	58	67