(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115605463 B
(45)授权公告日 2024.08.09

(21)申请号 202080067791.3
(22)申请日 2020.09.25
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115605463 A
(43)申请公布日 2023.01.13
(30)优先权数据
62/907,146 2019.09.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/052789 2020.09.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/062199 EN 2021.04.01
(73)专利权人 德州大学系统董事会
地址 美国德克萨斯州
(72)发明人 R·刘易斯 M·汉密尔顿 W·雷 F·阿尔瓦雷斯 D·菲芬格 N·雷纳 J·克罗斯 S·K·V·拉马斯瓦米
(74)专利代理机构 北京市路盛律师事务所 11326
专利代理师 冯云 李宓
(51)Int.Cl.
C07D 261/18(2006.01)
C07D 267/14(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
(56)对比文件
CN 106999451 A,2017.08.01
US 2019092714 A1,2019.03.28
审查员 刘庆虎
权利要求书9页 说明书203页

(54)发明名称

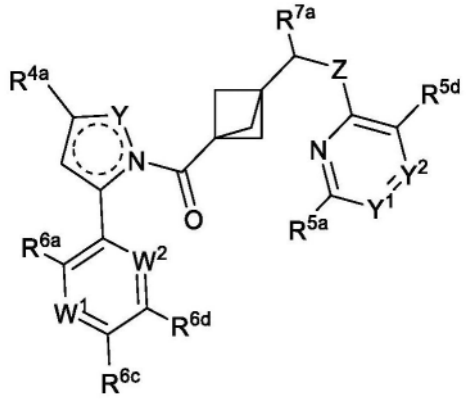
用于治疗疾病的受体相互作用蛋白激酶I的抑制剂

(57)摘要

本文披露了抑制RIPK1的化合物、药物组合物和治疗RIPK1介导的疾病诸如神经退行性障碍、炎性障碍和癌症的方法。

CN 115605463 B

1.一种结构式(VII)的化合物:



(VII)

或其盐,其中:

W^1选自C(R^{6b})和N;

W^2选自C(R^{6e})和N;

Y为N;

Y与居间的碳和氮结合形成吡唑啉;

Y^1选自C(R^{5b})和N;

Y^2选自C(R^{5c})和N;

Z选自O、NH和N(CH_3);

R^{4a}为H;

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}独立地选自H、卤代、氰基、酰胺基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、卤代C_{1-6}烷基、P(O)(CH_3)$_2$、SO_2CH_3、任选地被一个、两个或三个C_{1-6}烷基取代的5至7元芳基和任选地被C_{1-6}烷基取代的5至7元杂芳基;

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}独立地选自H、卤代、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、氰基、C_{1-6}烷氧基、羟基、卤代C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基和卤代C_{1-6}烷氧基;并且

R^{7a}选自H、C_{1-6}烷基、氰基、卤代和羟基。

2.如权利要求1所述的化合物,其中R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}独立地选自H、卤代、氰基、$CONH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、卤代C_{1-6}烷基、P(O)(CH_3)$_2$、SO_2CH_3和任选地被甲基取代的5至7元杂芳基。

3.如权利要求2所述的化合物,其中R^{5a}和R^{5d}中的至少一个是H。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}独立地选自H、卤代、甲基、环丙基、氰基和羟甲基。

5.如权利要求4所述的化合物,其中R^{6a}、R^{6c}和R^{6d}中的至少一个是H。

6.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中Y^1和Y^2中只有一个是N。

7.如权利要求4所述的化合物,其中Y^1和Y^2中只有一个是N。

8.如权利要求5所述的化合物,其中Y^1和Y^2中只有一个是N。

9.如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中W^1和W^2中至多一个是N。

10.如权利要求9所述的化合物,其中W^1选自CH和CF。

11.如权利要求9所述的化合物,其中W^2选自CH和CF。

12.如权利要求4所述的化合物,其中W^1和W^2中至多一个是N。

13.如权利要求12所述的化合物,其中W^1选自CH和CF。

14.如权利要求12所述的化合物,其中W^2选自CH和CF。

15.如权利要求5所述的化合物,其中W^1和W^2中至多一个是N。

16.如权利要求15所述的化合物,其中W^1选自CH和CF。

17.如权利要求15所述的化合物,其中W^2选自CH和CF。

18.如权利要求6所述的化合物,其中W^1和W^2中至多一个是N。

19.如权利要求18所述的化合物,其中W^1选自CH和CF。

20.如权利要求18所述的化合物,其中W^2选自CH和CF。

21.如权利要求7所述的化合物,其中W^1和W^2中至多一个是N。

22.如权利要求21所述的化合物,其中W^1选自CH和CF。

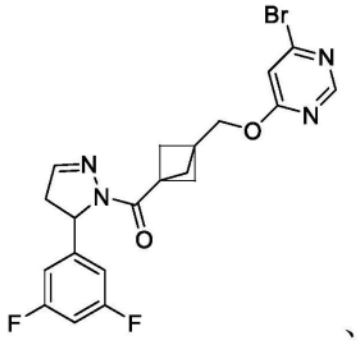
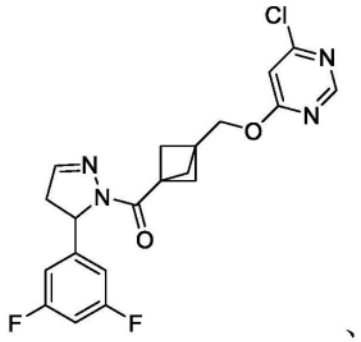
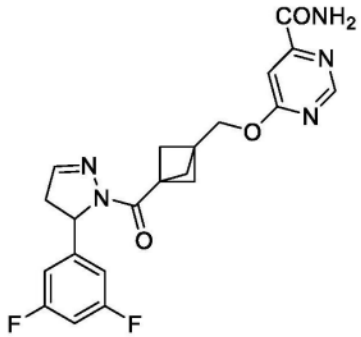
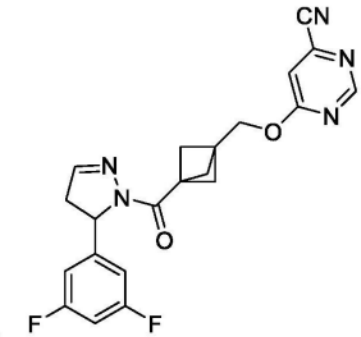
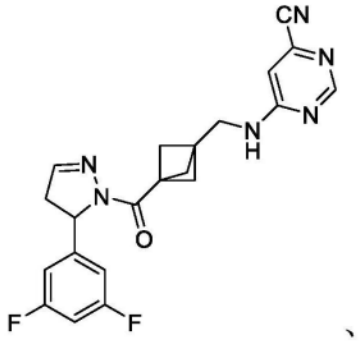
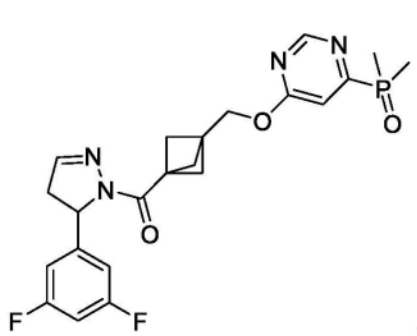
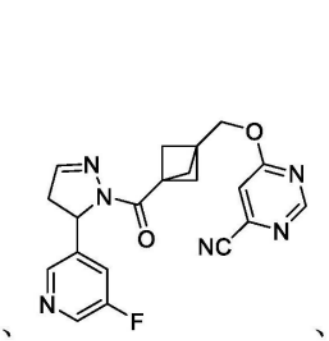
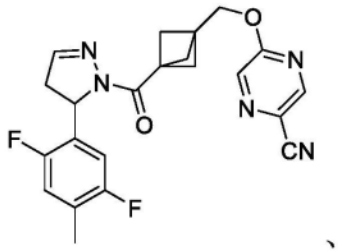
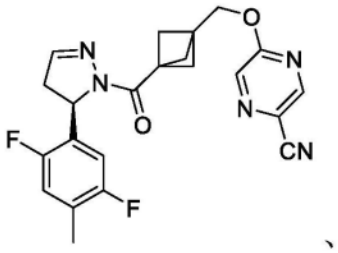
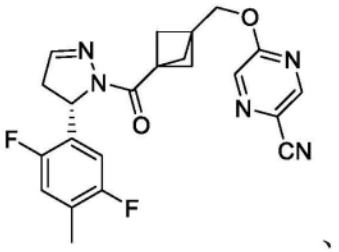
23.如权利要求21所述的化合物,其中W^2选自CH和CF。

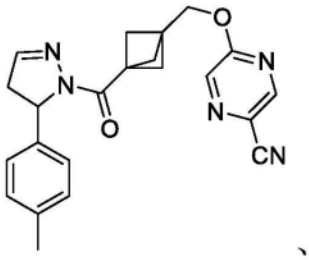
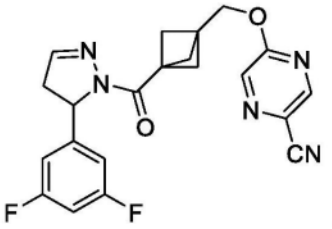
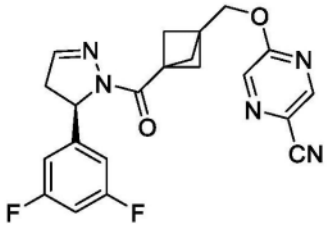
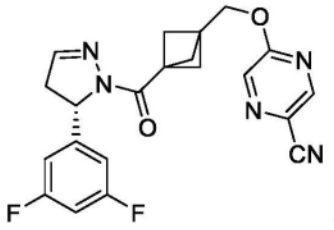
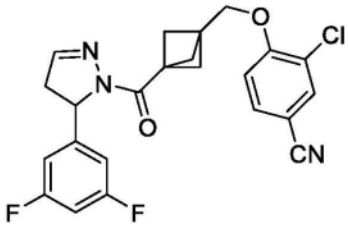
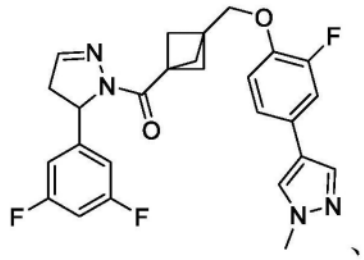
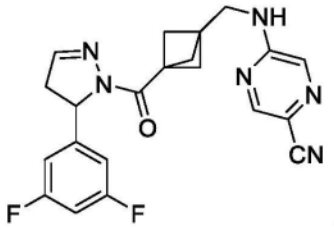
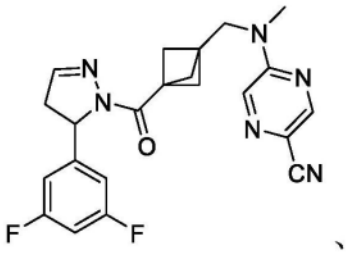
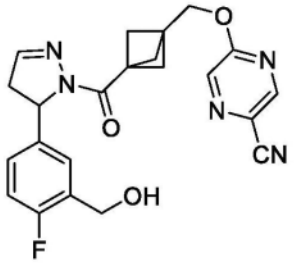
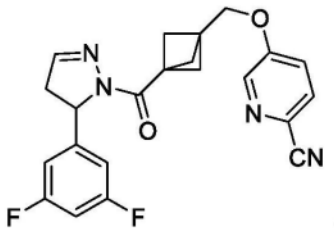
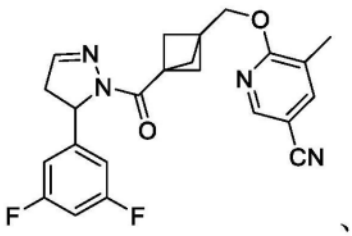
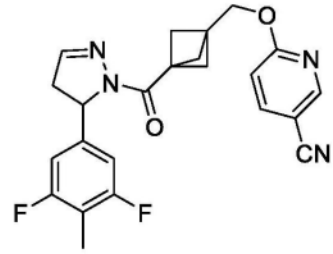
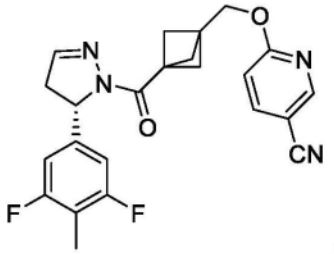
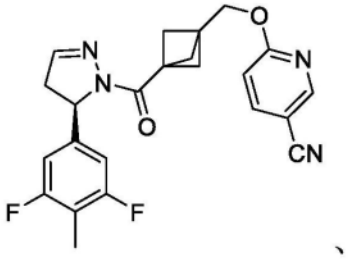
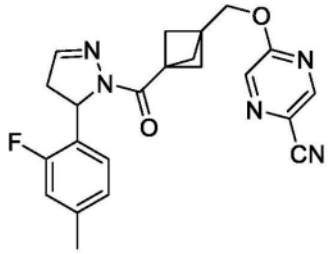
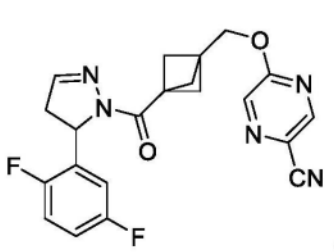
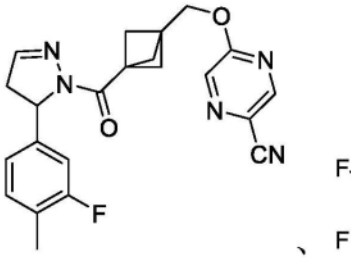
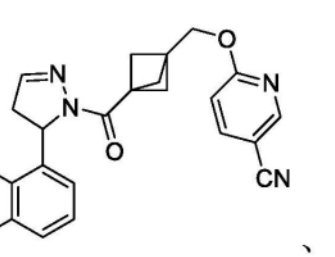
24.如权利要求8所述的化合物,其中W^1和W^2中至多一个是N。

25.如权利要求24所述的化合物,其中W^1选自CH和CF。

26.如权利要求24所述的化合物,其中W^2选自CH和CF。

27.一种化合物,其选自:

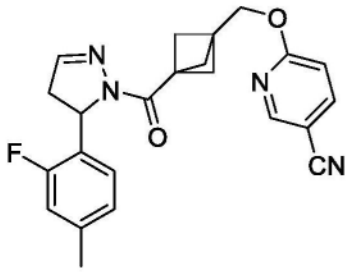
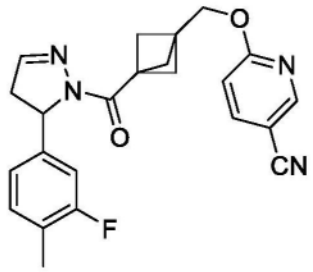
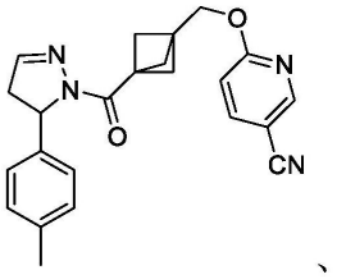
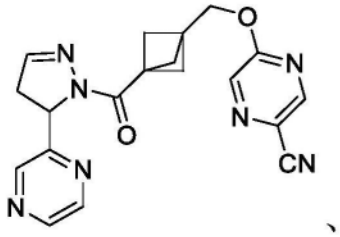
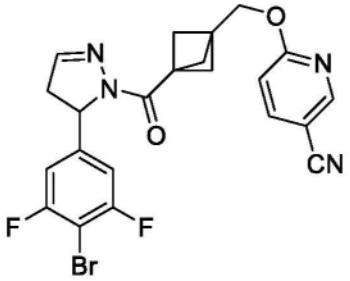
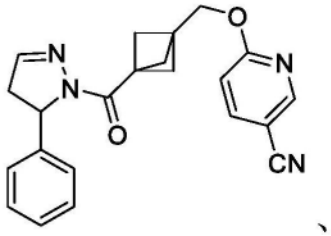
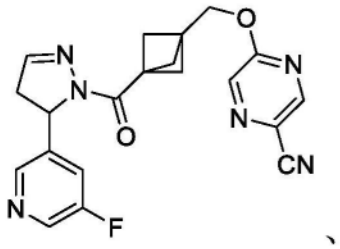
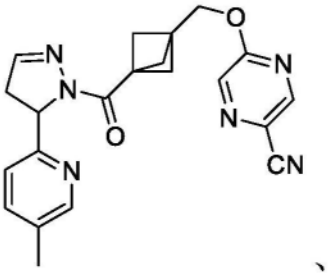
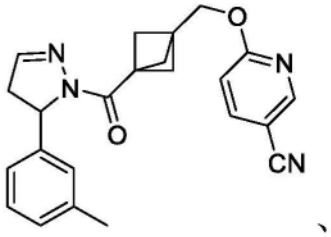
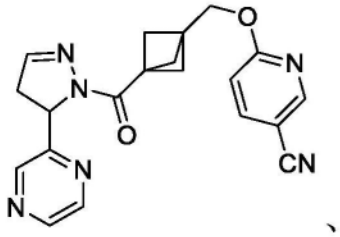
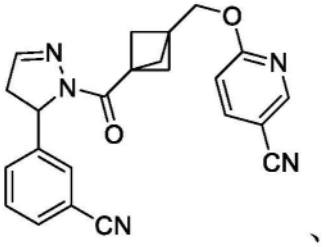
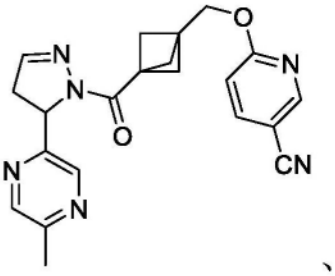
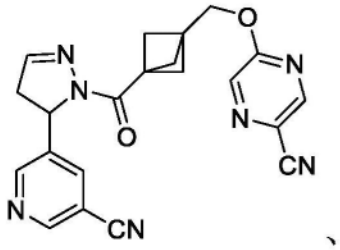
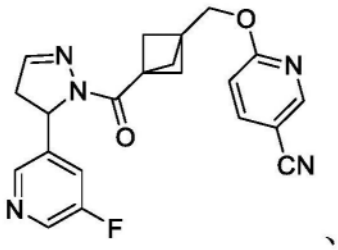
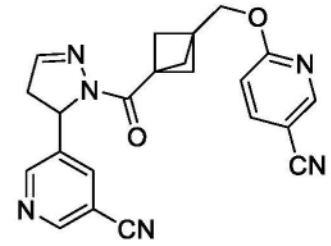
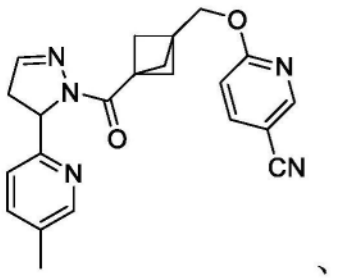
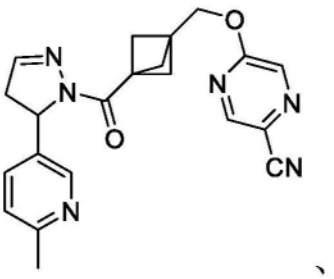
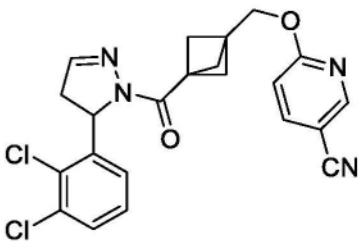












、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

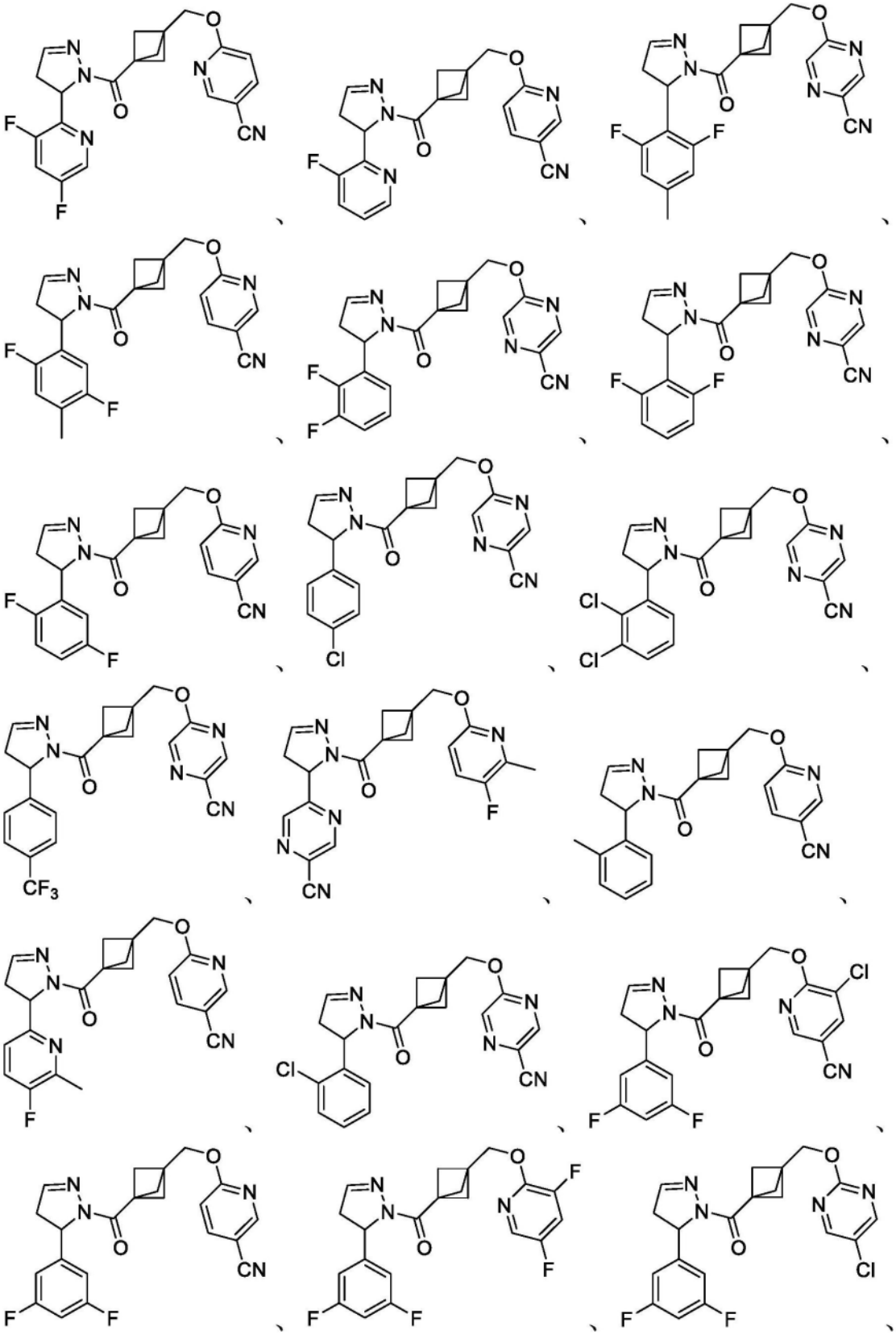
、

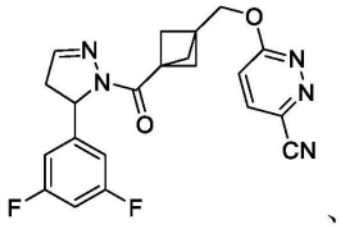
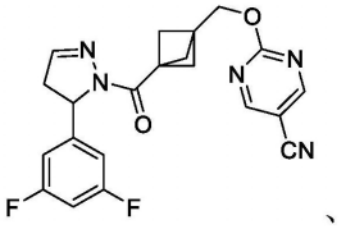
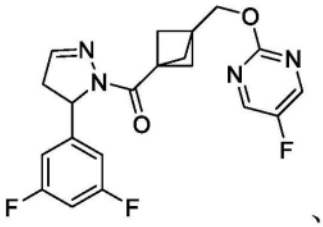
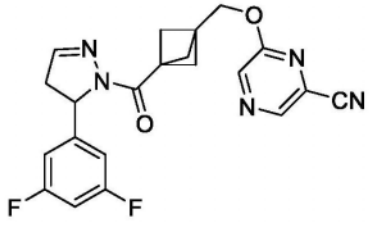
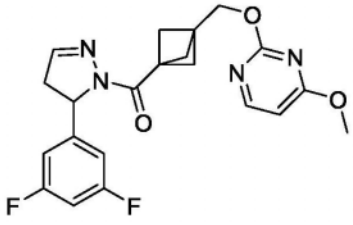
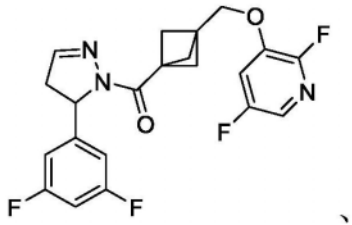
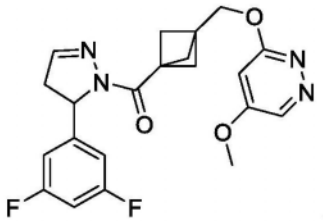
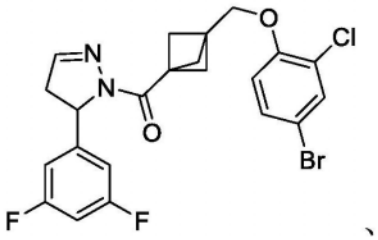
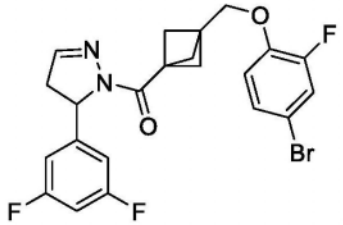
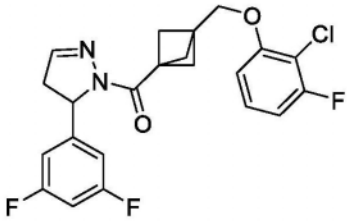
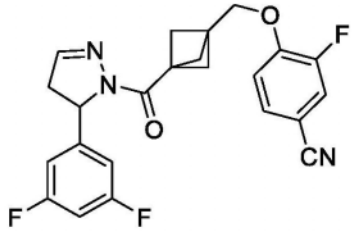
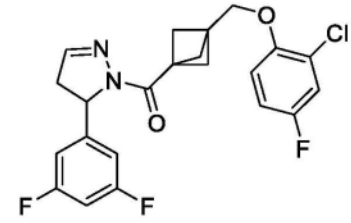
、

、

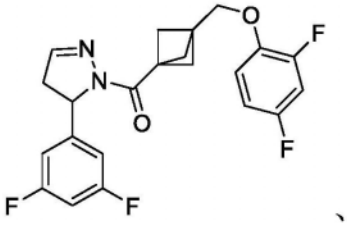
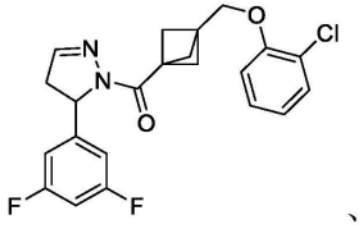
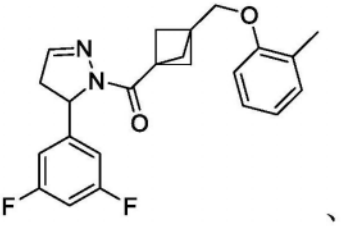
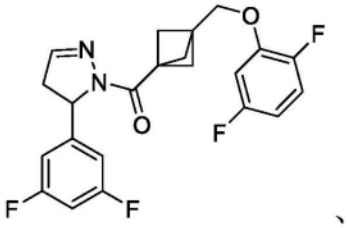
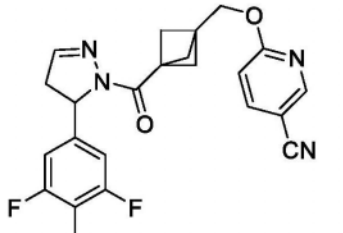
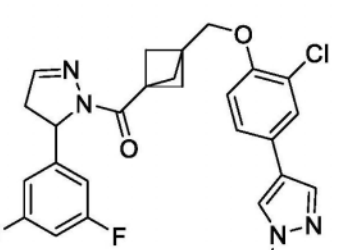
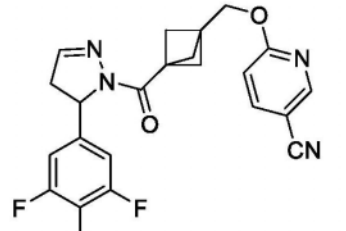
、

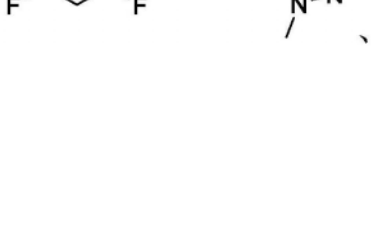
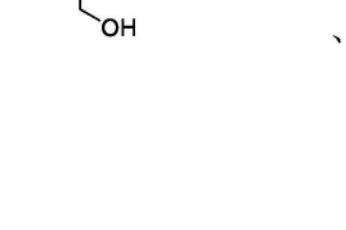
、

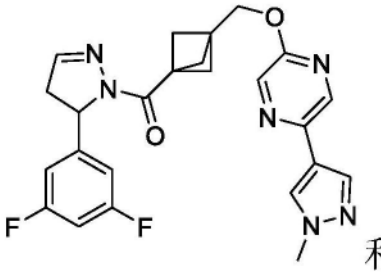
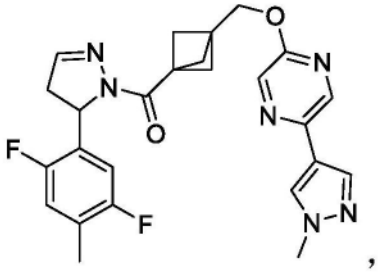



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


和

，或其盐。

28.权利要求1-27中任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

29.如权利要求1-27中任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗通过抑制RIPK1而改善的疾病的药物中的用途。

30.如权利要求1-27中任一项所述的化合物在制备用于治疗由RIPK1介导的疾病的药物中的用途,所述由RIPK1介导的疾病选自神经退行性障碍、神经病变、视网膜疾病、自身免疫性障碍、炎性疾病和癌症。

31.如权利要求30所述的用途,其中所述疾病是神经退行性障碍。

32.如权利要求31所述的用途,其中所述神经退行性障碍是与细胞应激的炎性成分相关的障碍。

33.如权利要求32所述的用途,其中所述与细胞应激的炎性成分相关的障碍选自多发性硬化症、尼曼-匹克病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、路易体痴呆、额颞叶痴呆、亨廷顿病、肯尼迪病和脊髓小脑性共济失调。

34.如权利要求30所述的用途,其中所述疾病是神经病变。

35.如权利要求34所述的用途,其中所述神经病变选自糖尿病性神经病变和化学疗法诱发的神经病变。

36.如权利要求30所述的用途,其中所述疾病是视网膜疾病。

37.如权利要求36所述的用途,其中所述视网膜疾病选自黄斑变性和视网膜炎。

38.如权利要求30所述的用途,其中所述疾病是自身免疫性障碍。

39.如权利要求38所述的用途,其中所述自身免疫性障碍选自溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、银屑病、狼疮和炎性肠病。

40.如权利要求30所述的用途,其中所述疾病是炎性疾病。

41.如权利要求30所述的用途,其中所述疾病是癌症。

42.如权利要求41所述的用途,其中该癌症通过促进对肿瘤的适当免疫反应来治疗。

43.如权利要求42所述的用途,其中对该肿瘤的适当免疫反应包括或导致以下中的一项或多项:

-细胞毒性T淋巴细胞和/或自然杀伤细胞的数量或活性或肿瘤浸润程度的增加;

-肿瘤微环境中M1巨噬细胞的数量或活性的增加和/或肿瘤微环境中M2巨噬细胞的数量或活性的降低;

-调节性T细胞的数量或活性的降低;以及

-髓源性抑制细胞的数量或活性的降低。

44.如权利要求1-27中任一项所述的化合物在制备治疗CNS损伤的药物中的用途。

45.如权利要求44所述的用途,其中所述损伤选自外伤性脑损伤和中风。

46.一种药物组合物,该药物组合物包含如权利要求1-27中任一项所述的化合物以及

药学上可接受的载体。

用于治疗疾病的受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂

[0001] 本申请要求于2019年9月27日提交的美国临时申请号62/907,146的优先权权益,该美国临时申请的披露内容特此通过援引以其全文并入,就像在本文写出一样。

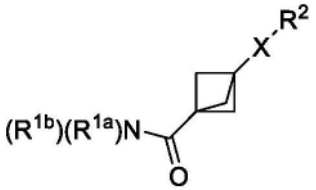
[0002] 本文披露了新的化合物和组合物以及它们作为药物用于治疗疾病的应用。还提供了在人或动物受试者中抑制RIPK1的方法,用于治疗由RIPK1介导的疾病,诸如神经退行性障碍、炎性障碍和癌症。

[0003] 受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)在调节凋亡或坏死性细胞死亡途径中的作用已有报道,并且它在协调许多细胞类型和背景中对促炎信号传导的反应中的新兴作用正在出现。RIPK1由N-末端激酶结构域、RHIM(RIP同型相互作用基序)结构域和死亡结构域组成,它们响应于通过各种受体(诸如肿瘤坏死因子受体(TNFR)、toll样受体、NOD样受体等)的信号传导而共同经历广泛的翻译后修饰。已在TNFR1信号传导的背景下对RIPK1进行了最广泛的研究,该信号传导通过蛋白TRADD(TNF受体相关死亡结构域蛋白)触发其募集到受体的C-末端结构域。RIPK1被E3泛素连接酶TNF受体相关因子2(TRAF2)或TRAF5以及细胞凋亡蛋白抑制剂(cIAP)cIAP1和cIAP2泛素化。这种分子组件(assembly)被称为复合物1。然后,圆柱瘤病(CYLD)介导RIPK1的去泛素化,以允许组装复合物IIb,也称为坏死体。坏死体由RIPK1同系物RIPK3和假激酶MLKL组成。坏死体的组装和功能受到半胱天冬酶8的抑制,因此只有当半胱天冬酶8的活性被阻断时,坏死体才起作用。在这种背景下,坏死体引起坏死性凋亡,这是一种炎性形式的程序性细胞死亡,其中膜裂解引起细胞内容物释放到细胞外空间中。

[0004] RIPK1还可以在不同背景下调节细胞凋亡和炎症。当cIAP被抑制以致RIPK1泛素化不发生时,RIPK1参与细胞凋亡。泛素化的RIPK1还可以募集NF-KB必需调节剂(NEMO)和TAK1结合蛋白2或3(TAB2/3),从而导致激活κB(IKB)激酶β(IKK)和转化生长因子β(TGF)-激活的激酶1(TAK1)的抑制剂,进而促进NF-KB促炎或促存活基因表达程序。鉴于RIPK1在炎症中的作用,它已经涉及许多以慢性和急性炎性信号传导为特征的疾病,包括病毒感染、败血症、视网膜变性、外伤性脑损伤、缺血性中风、脑内出血、肌萎缩性侧索硬化、急性肾损伤、心肌再灌注损伤、阿尔茨海默病、溃疡性结肠炎、骨关节炎等。在这些疾病的动物模型中,已经表明RIPK1激酶抑制剂诸如坏死抑制素(necrostatin)-1是有效的,从而导致开发此类分子用于许多适应症的临床试验。

具体实施方式

[0005] 本文提供了实施例1,一种结构式(I)的化合物:

[0006] 

(I)

[0007] 或其盐,其中:

[0008] X是亚烷基并且任选地被一个或多个R^7取代，

[0009] 或者X选自氨基甲酰基、羰基和键；

[0010] R^{1a}和R^{1b}独立地选自H和任选地被一个R^3取代并且任选地被一个或多个R^4取代的烷基，

[0011] 或者R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起结合形成杂环烷基或杂芳基，其中任一个任选地被一个R^3取代，并且其中任一个任选地被一个或多个R^4取代；

[0012] R^2选自氢、羟基、氰基和卤代，

[0013] 或者R^2选自烷基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环烷基)氧基、(杂环烷基)氧基、(芳基)氧基、(杂芳基)氧基、(烷基)羰基、(环烷基)羰基、(杂环烷基)羰基、(芳基)羰基、(烷基)氨基、(环烷基)氨基、(杂环烷基)氨基、(芳基)氨基和(杂芳基)氨基，其中任一个任选地被一个或多个R^5取代；

[0014] R^3选自芳基、(芳基)氧基、杂芳基、(杂芳基)氧基、环烷基和杂环烷基，其中任一个任选地被一个或多个R^6取代；

[0015] 每个R^4独立地选自烷基、卤代、氰基和羟基；

[0016] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、氰基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、氧代、$P(O)(CH_3)_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳基和任选地被一个或多个烷基取代的杂芳基；

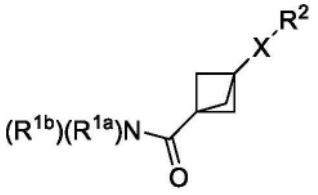
[0017] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基；

[0018] 每个R^6独立地选自卤代、烷基、环烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基；并且

[0019] 每个R^7独立地选自烷基、氰基、卤代和羟基。

[0020] 本文披露的某些化合物具有有用的RIPK1抑制活性，并且可以用于治疗或预防RIPK1起着积极作用的疾病或病症。因此，在广义上，某些实施例还提供了包含一种或多种本文披露的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物，以及制备和使用这些化合物和组合物的方法。某些实施例提供了用于抑制RIPK1的方法。其他实施例提供了用于治疗需要这种治疗的患者的RIPK1介导的障碍的方法，这些方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文披露的化合物或组合物。还提供了本文披露的某些化合物用于制造治疗通过抑制RIPK1而改善的疾病或病症的药物的用途。

[0021] 本文还提供了实施例2，一种结构式(Ia)的化合物：

[0022] 

(Ia)

[0023] 或其盐，其中：

[0024] X是亚烷基并且任选地被一个或多个R^7取代，

[0025] 或者X选自氨基甲酰基、羰基和键；

[0026] R^{1a}和R^{1b}独立地选自H和任选地被一个R^3取代并且任选地被一个或多个R^4取代的烷

基，

[0027] 或者R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起结合形成杂环烷基或杂芳基，其中任一个任选地被一个R^3取代，并且其中任一个任选地被一个或多个R^4取代；

[0028] R^2选自氢、羟基、氰基和卤代，

[0029] 或者R^2选自烷基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环烷基)氧基、(杂环烷基)氧基、(芳基)氧基、(杂芳基)氧基、(烷基)羰基、(环烷基)羰基、(杂环烷基)羰基、(芳基)羰基、(烷基)氨基、(环烷基)氨基、(杂环烷基)氨基、(芳基)氨基和(杂芳基)氨基，其中任一个任选地被一个或多个R^5取代；

[0030] R^3选自芳基、(芳基)氧基、杂芳基、(杂芳基)氧基、环烷基和杂环烷基，其中任一个任选地被一个或多个R^6取代；

[0031] 每个R^4独立地选自烷基、卤代、氰基和羟基；

[0032] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、氧代、$P(O)(CH_3)_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳基和任选地被一个或多个烷基取代的杂芳基；

[0033] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基；

[0034] 每个R^6独立地选自卤代、烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基和卤代烷氧基；并且

[0035] 每个R^7独立地选自烷基、氰基、卤代和羟基。

[0036] 还提供了以下实施例：

[0037] 实施例3：在一些实施例中，诸如实施例1的化合物，每个R^4独立地选自甲基、卤代和氰基。

[0038] 实施例4：在一些实施例中，诸如实施例3的化合物，每个R^4独立地选自卤代和氰基。

[0039] 实施例5：在一些实施例中，诸如实施例4的化合物，每个R^4独立地选自氟和氰基。

[0040] 实施例6：在一些实施例中，诸如实施例1-5中任一项的化合物：

[0041] R^{1a}是任选地被一个R^3取代并且任选地被一个或多个R^4取代的烷基；并且

[0042] R^{1b}是H。

[0043] 实施例7：在一些实施例中，诸如实施例6的化合物，R^{1a}是被1个R^3取代并且任选地被一个或多个R^4取代的烷基。

[0044] 实施例8：在一些实施例中，诸如实施例6和7中任一项的化合物，R^{1a}任选地被1、2或3个R^4取代。

[0045] 实施例9：在一些实施例中，诸如实施例8的化合物，R^{1a}被1、2或3个R^4取代。

[0046] 实施例10：在一些实施例中，诸如实施例9的化合物，R^{1a}被1或2个R^4取代。

[0047] 实施例11：在一些实施例中，诸如实施例9的化合物，R^{1a}被2个R^4取代。

[0048] 实施例12：在一些实施例中，诸如实施例9的化合物，R^{1a}被2或3个R^4取代。

[0049] 实施例13：在一些实施例中，诸如实施例9的化合物，R^{1a}被3个R^4取代。

[0050] 实施例14：在一些实施例中，诸如实施例8的化合物，R^{1a}任选地被1或2个R^4取代。

[0051] 实施例15：在一些实施例中，诸如实施例14的化合物，R^{1a}任选地被1个R^4取代。

[0052] 实施例16：在一些实施例中，诸如实施例14的化合物，R^{1a}被1个R^4取代。

[0053] 实施例17：在一些实施例中，诸如实施例1-5中任一项的化合物，R^{1a}和R^{1b}与居间的

氮一起结合形成杂环烷基或杂芳基,其中任一个任选地被一个R^3取代,并且其中任一个任选地被一个或多个R^4取代。

[0054] 实施例18:在一些实施例中,诸如实施例17的化合物,R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起结合形成任选地被一个R^3取代并且任选地被一个或多个R^4取代的杂环烷基。

[0055] 实施例19:在一些实施例中,诸如实施例18的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基具有5或6个成员。

[0056] 实施例20:在一些实施例中,诸如实施例19的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基具有5个成员。

[0057] 实施例21:在一些实施例中,诸如实施例20的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基选自吡唑啉和吡咯烷。

[0058] 实施例22:在一些实施例中,诸如实施例18-21中任一项的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基被1个R^3取代,并且其任选地被一个或多个R^4取代。

[0059] 实施例23:在一些实施例中,诸如实施例18-22中任一项的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基任选地被1、2或3个R^4取代。

[0060] 实施例24:在一些实施例中,诸如实施例23的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基被1、2或3个R^4取代。

[0061] 实施例25:在一些实施例中,诸如实施例24的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基被1或2个R^4取代。

[0062] 实施例26:在一些实施例中,诸如实施例24的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基被2个R^4取代。

[0063] 实施例27:在一些实施例中,诸如实施例24的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基被2或3个R^4取代。

[0064] 实施例28:在一些实施例中,诸如实施例24的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基被3个R^4取代。

[0065] 实施例29:在一些实施例中,诸如实施例23的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基任选地被1或2个R^4取代。

[0066] 实施例30:在一些实施例中,诸如实施例29的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基任选地被1个R^4取代。

[0067] 实施例31:在一些实施例中,诸如实施例29的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基被1个R^4取代。

[0068] 实施例32:在一些实施例中,诸如实施例9-13和24-28中任一项的化合物,至少一个R^4是卤代。

[0069] 实施例33:在一些实施例中,诸如实施例12、13、27和28中任一项的化合物,至少两个R^4是卤代。

[0070] 实施例34:在一些实施例中,诸如实施例1-33中任一项的化合物,R^4是卤代。

[0071] 实施例35:在一些实施例中,诸如实施例9-13和24-28中任一项的化合物,至少一个R^4是氟。

[0072] 实施例36:在一些实施例中,诸如实施例12、13、27和28中任一项的化合物,至少两个R^4是氟。

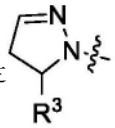
[0073] 实施例37:在一些实施例中,诸如实施例1-36中任一项的化合物,R^4是氟。

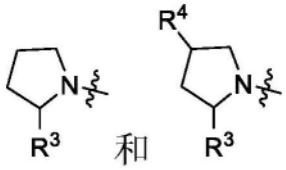
[0074] 实施例38:在一些实施例中,诸如实施例14的化合物,R^{1a}未被R^4取代。

[0075] 实施例39:在一些实施例中,诸如实施例29的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基未被R^4取代。

[0076] 实施例40:在一些实施例中,诸如实施例22-39中任一项的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基是吡唑啉。

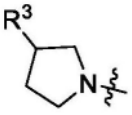
[0077] 实施例41:在一些实施例中,诸如实施例22-39中任一项的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基是吡咯烷。

[0078] 实施例42:在一些实施例中,诸如实施例22的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基是  。

[0079] 实施例43:在一些实施例中,诸如实施例22的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基选自  和。

[0080] 实施例44:在一些实施例中,诸如实施例43的化合物,R^4是卤代。

[0081] 实施例45:在一些实施例中,诸如实施例43的化合物,R^4是氟。

[0082] 实施例46:在一些实施例中,诸如实施例22的化合物,由R^{1a}和R^{1b}与居间的氮一起形成的杂环烷基是  。

[0083] 实施例47:在一些实施例中,诸如实施例1-46中任一项的化合物,每个R^6独立地选自卤代、烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基和卤代烷氧基。

[0084] 实施例48:在一些实施例中,诸如实施例47的化合物,每个R^6独立地选自卤代、甲基、氰基、甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0085] 实施例49:在一些实施例中,诸如实施例48的化合物,每个R^6独立地选自卤代、甲基、氰基和甲氧基。

[0086] 实施例50:在一些实施例中,诸如实施例1-46中任一项的化合物,每个R^6独立地选自卤代、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、氰基、C_{1-6}烷氧基、羟基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基和C_{1-6}卤代烷氧基。

[0087] 实施例51:在一些实施例中,诸如实施例50的化合物,每个R^6独立地选自卤代、甲基、环丙基、氰基、甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基和三氟甲氧基。

[0088] 实施例52:在一些实施例中,诸如实施例51的化合物,每个R^6独立地选自卤代、甲基、环丙基、氰基、羟甲基和甲氧基。

[0089] 实施例53:在一些实施例中,诸如实施例52的化合物,每个R^6独立地选自卤代、甲基和氰基。

[0090] 实施例54:在一些实施例中,诸如实施例53的化合物,每个R^6独立地选自卤代和氰

基。

[0091] 实施例55:在一些实施例中,诸如实施例1-54中任一项的化合物,R^3任选地被1、2或3个R^6取代。

[0092] 实施例56:在一些实施例中,诸如实施例55的化合物,R^3被1、2或3个R^6取代。

[0093] 实施例57:在一些实施例中,诸如实施例56的化合物,R^3被1或2个R^6取代。

[0094] 实施例58:在一些实施例中,诸如实施例56的化合物,R^3被2个R^6取代。

[0095] 实施例59:在一些实施例中,诸如实施例56的化合物,R^3被2或3个R^6取代。

[0096] 实施例60:在一些实施例中,诸如实施例56的化合物,R^3被3个R^6取代。

[0097] 实施例61:在一些实施例中,诸如实施例57-60中任一项的化合物,至少一个R^6是卤代。

[0098] 实施例62:在一些实施例中,诸如实施例57-60中任一项的化合物,至少一个R^6是氟。

[0099] 实施例63:在一些实施例中,诸如实施例59和60中任一项的化合物,至少两个R^6是卤代。

[0100] 实施例64:在一些实施例中,诸如实施例59和60中任一项的化合物,至少两个R^6是氟。

[0101] 实施例65:在一些实施例中,诸如实施例55的化合物,R^3任选地被1或2个R^6取代。

[0102] 实施例66:在一些实施例中,诸如实施例65的化合物,R^3任选地被1个R^6取代。

[0103] 实施例67:在一些实施例中,诸如实施例65的化合物,R^3被1个R^6取代。

[0104] 实施例68:在一些实施例中,诸如实施例1-67中任一项的化合物,R^6是卤代。

[0105] 实施例69:在一些实施例中,诸如实施例1-67中任一项的化合物,R^6是氟。

[0106] 实施例70:在一些实施例中,诸如实施例1-46中任一项的化合物,R^3未被R^6取代。

[0107] 实施例71:在一些实施例中,诸如实施例1-70中任一项的化合物,R^3选自芳基、(芳基)氧基、杂芳基和(杂芳基)氧基。

[0108] 实施例72:在一些实施例中,诸如实施例71的化合物,R^3选自C_{6-10}芳基、(C_{6-10}芳基)氧基、5-10元杂芳基和(5-10元杂芳基)氧基。

[0109] 实施例73:在一些实施例中,诸如实施例72的化合物,R^3选自苯基、苯氧基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、(吡啶基)氧基、(哒嗪基)氧基、(嘧啶基)氧基、(吡嗪基)氧基、噻唑基、(噻唑基)氧基、吡唑基和(吡唑基)氧基。

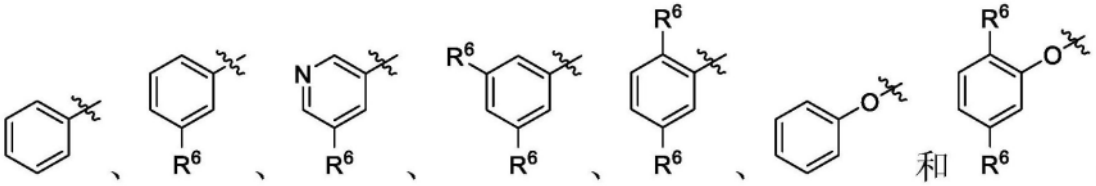
[0110] 实施例74:在一些实施例中,诸如实施例72的化合物,R^3选自C_{6-10}芳基、(C_{6-10}芳基)氧基、6-10元杂芳基和(6-10元杂芳基)氧基。

[0111] 实施例75:在一些实施例中,诸如实施例74的化合物,R^3选自苯基、苯氧基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、(吡啶基)氧基、(哒嗪基)氧基、(嘧啶基)氧基和(吡嗪基)氧基。

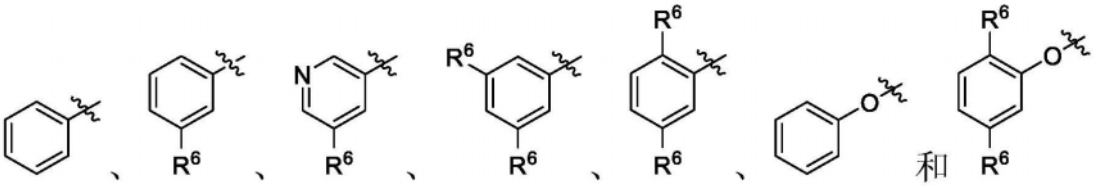
[0112] 实施例76:在一些实施例中,诸如实施例75的化合物,R^3选自苯基、苯氧基、吡啶基和(吡啶基)氧基。

[0113] 实施例77:在一些实施例中,诸如实施例76的化合物,R^3选自苯基、苯氧基和吡啶基。

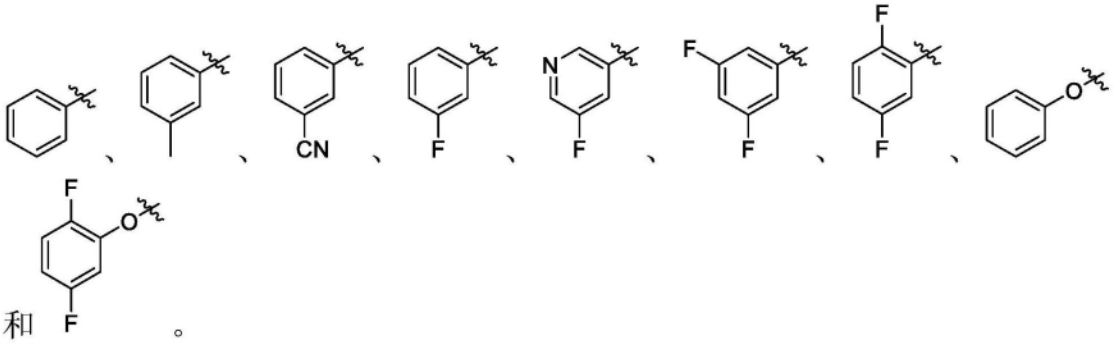
[0114] 实施例78:在一些实施例中,诸如实施例55的化合物,R^3选自



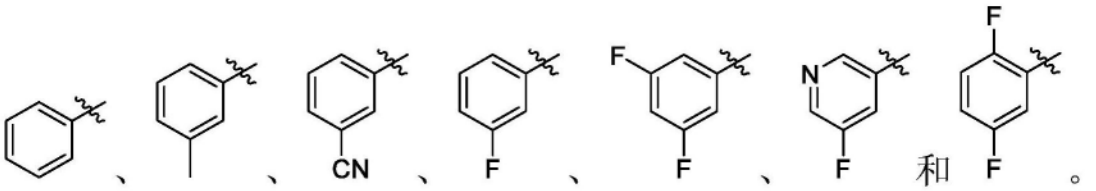
[0115] 实施例79：在一些实施例中，诸如实施例55的化合物，R^3选自



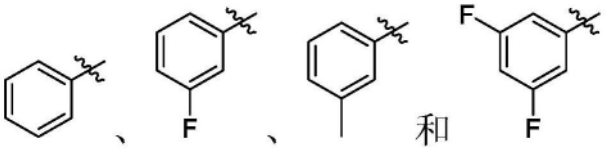
[0116] 实施例80：在一些实施例中，诸如实施例50的化合物，R^3选自



[0117] 实施例81：在一些实施例中，诸如实施例80的化合物，R^3选自



[0118] 实施例82：在一些实施例中，诸如实施例81的化合物，R^3选自



[0119] 实施例83:在一些实施例中,诸如实施例56的化合物,R^3选自芳基和杂芳基。

[0120] 实施例84:在一些实施例中,诸如实施例83的化合物,R^3选自苯基和吡啶基。

[0121] 实施例85:在一些实施例中,诸如实施例84的化合物,R^3是苯基。

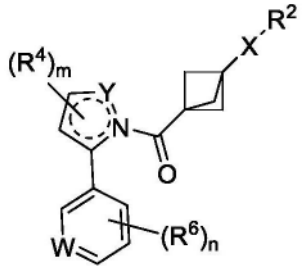
[0122] 实施例86:在一些实施例中,诸如实施例56的化合物,R^3选自(芳基)氧基和(杂芳基)氧基。

[0123] 实施例87:在一些实施例中,诸如实施例86的化合物,R^3是苯氧基。

[0124] 实施例88:在一些实施例中,诸如实施例83-87中任一项的化合物,R^6是卤代。

[0125] 实施例89:在一些实施例中,诸如实施例83-87中任一项的化合物,R^6是氟。

[0126] 本文还提供了实施例90,具有结构式(II)的实施例1的化合物:

[0127] 

(II)

[0128] 或其盐,其中:

[0129] m选自0、1和2;

[0130] n选自0、1、2和3;

[0131] W选自C(R^{6a})和N;

[0132] X是亚烷基并且任选地被一个或多个R^7取代,

[0133] 或者X选自氨基甲酰基、羰基和键;

[0134] Y选自CH_2、CH、NH和N;

[0135] Y与居间的碳和氮结合形成杂环烷基或杂芳基;

[0136] R^2选自氢、羟基、氰基和卤代,

[0137] 或者R^2选自烷基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环烷基)氧基、(杂环烷基)氧基、(芳基)氧基、(杂芳基)氧基、(烷基)羰基、(环烷基)羰基、(杂环烷基)羰基、(芳基)羰基、(烷基)氨基、(环烷基)氨基、(杂环烷基)氨基、(芳基)氨基和(杂芳基)氨基,其中任一个任选地被一个或多个R^5取代;

[0138] 每个R^4独立地选自卤代、氰基和羟基;

[0139] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、氰基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、氧代、P(O)$(CH_3)_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳基和任选地被一个或多个烷基取代的杂芳基;

[0140] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基;

[0141] 每个R^6独立地选自卤代、烷基、环烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基;

[0142] R^{6a}选自H、卤代、烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基;并且

[0143] 每个R^7独立地选自烷基、氰基、卤代和羟基。

[0144] 实施例91:在一些实施例中,诸如实施例90的化合物,m选自0和1。

[0145] 实施例92:在一些实施例中,诸如实施例91的化合物,m是1。

[0146] 实施例93:在一些实施例中,诸如实施例91的化合物,m是0。

[0147] 实施例94:在一些实施例中,诸如实施例90-93中任一项的化合物,n选自0、1和2。

[0148] 实施例95:在一些实施例中,诸如实施例94的化合物,n选自0和1。

[0149] 实施例96:在一些实施例中,诸如实施例94的化合物,n选自1和2。

[0150] 实施例97:在一些实施例中,诸如实施例95的化合物,n是1。

[0151] 实施例98:在一些实施例中,诸如实施例90-97中任一项的化合物,R^{6a}选自H、卤代、烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基和卤代烷氧基。

[0152] 实施例99:在一些实施例中,诸如实施例98的化合物,R^{6a}选自H、氟、氯、甲基、氰基、

甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0153] 实施例100:在一些实施例中,诸如实施例99的化合物,R^{6a}选自H、氟、甲基、氰基和甲氧基。

[0154] 实施例101:在一些实施例中,诸如实施例100的化合物,R^{6a}选自H和氟。

[0155] 实施例102:在一些实施例中,诸如实施例100的化合物,R^{6a}是H。

[0156] 实施例103:在一些实施例中,诸如实施例90-97中任一项的化合物,R^{6a}选自H、氟、氯、甲基、环丙基、氰基、甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基和三氟甲氧基。

[0157] 实施例104:在一些实施例中,诸如实施例103的化合物,R^{6a}选自H、氟、甲基、环丙基、氰基、羟甲基和甲氧基。

[0158] 实施例105:在一些实施例中,诸如实施例90-104中任一项的化合物,每个R^6独立地选自卤代、烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基和卤代烷氧基。

[0159] 实施例106:在一些实施例中,诸如实施例105的化合物,每个R^6独立地选自氟、氯、甲基、氰基、甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0160] 实施例107:在一些实施例中,诸如实施例106的化合物,每个R^6独立地选自氟、甲基、氰基和甲氧基。

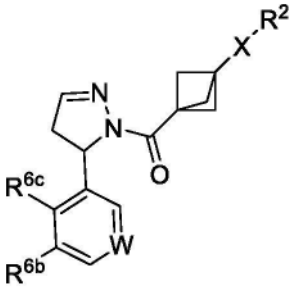
[0161] 实施例108:在一些实施例中,诸如实施例90-104中任一项的化合物,每个R^6独立地选自卤代、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、氰基、C_{1-6}烷氧基、羟基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基和C_{1-6}卤代烷氧基。

[0162] 实施例109:在一些实施例中,诸如实施例108的化合物,每个R^6独立地选自氟、氯、甲基、环丙基、氰基、甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基和三氟甲氧基。

[0163] 实施例110:在一些实施例中,诸如实施例109的化合物,每个R^6独立地选自氟、甲基、环丙基、氰基、羟甲基和甲氧基。

[0164] 实施例111:在一些实施例中,诸如实施例95的化合物,n是0。

[0165] 本文还提供了实施例112,具有结构式(III)的实施例90的化合物:

[0166] 

(III)

[0167] 或其盐,其中:

[0168] W选自C(R^{6a})和N;

[0169] X是亚烷基并且任选地被一个或多个R^7取代,

[0170] 或者X选自氨基甲酰基、羰基和键;

[0171] R^2选自氢、羟基、氰基和卤代,

[0172] 或者R^2选自烷基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环烷基)氧基、(杂环烷基)氧基、(芳基)氧基、(杂芳基)氧基、(烷基)羰基、(环烷基)羰基、(杂环烷基)羰

基、(芳基)羰基、(烷基)氨基、(环烷基)氨基、(杂环烷基)氨基、(芳基)氨基和(杂芳基)氨基,其中任一个任选地被一个或多个R^5取代;

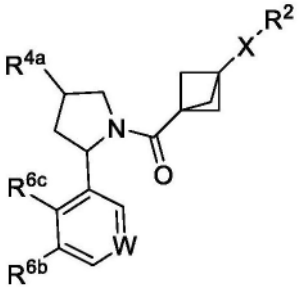
[0173] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、氰基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、氧代、$P(O)(CH_3)_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳基和任选地被一个或多个烷基取代的杂芳基;

[0174] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基;

[0175] R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、卤代、烷基、环烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基;并且

[0176] 每个R^7独立地选自烷基、氰基、卤代和羟基。

[0177] 本文还提供了实施例113:具有结构式(IV)的实施例90的化合物:

[0178] 

(IV)

[0179] 或其盐,其中:

[0180] W选自$C(R^{6a})$和N;

[0181] X是亚烷基并且任选地被一个或多个R^7取代,

[0182] 或者X选自氨基甲酰基、羰基和键;

[0183] R^2选自氢、羟基、氰基和卤代,

[0184] 或者R^2选自烷基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环烷基)氧基、(杂环烷基)氧基、(芳基)氧基、(杂芳基)氧基、(烷基)羰基、(环烷基)羰基、(杂环烷基)羰基、(芳基)羰基、(烷基)氨基、(环烷基)氨基、(杂环烷基)氨基、(芳基)氨基和(杂芳基)氨基,其中任一个任选地被一个或多个R^5取代;

[0185] R^{4a}选自H、卤代、氰基和羟基;

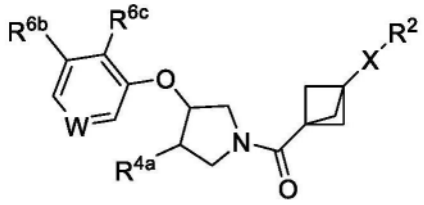
[0186] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、氰基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、氧代、$P(O)(CH_3)_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳基和任选地被烷基取代的杂芳基;

[0187] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基;

[0188] R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、卤代、烷基、环烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基;并且

[0189] 每个R^7独立地选自烷基、氰基、卤代和羟基。

[0190] 本文还提供了实施例114:具有结构式(V)的实施例1的化合物:

[0191] 

(V)

[0192] 或其盐,其中:

[0193] W选自C(R^{6a})和N;

[0194] X是亚烷基并且任选地被一个或多个R^7取代,

[0195] 或者X选自氨基甲酰基、羰基和键;

[0196] R^2选自氢、羟基、氰基和卤代,

[0197] 或者R^2选自烷基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环烷基)氧基、(杂环烷基)氧基、(芳基)氧基、(杂芳基)氧基、(烷基)羰基、(环烷基)羰基、(杂环烷基)羰基、(芳基)羰基、(烷基)氨基、(环烷基)氨基、(杂环烷基)氨基、(芳基)氨基和(杂芳基)氨基,其中任一个任选地被一个或多个R^5取代;

[0198] R^{4a}选自H、卤代、氰基和羟基;

[0199] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、氰基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、氧代、P(O)$(CH_3)_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳基和任选地被烷基取代的杂芳基;

[0200] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基;

[0201] R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、卤代、烷基、环烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基;并且

[0202] 每个R^7独立地选自烷基、氰基、卤代和羟基。

[0203] 实施例115:在一些实施例中,诸如实施例112-114中任一项的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、卤代、C_{1-6}烷基、氰基、C_{1-6}烷氧基、羟基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基和C_{1-6}卤代烷氧基。

[0204] 实施例116:在一些实施例中,诸如实施例115的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、氟、氯、甲基、氰基、甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基和三氟甲氧基。

[0205] 实施例117:在一些实施例中,诸如实施例116的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、氟、甲基、氰基、羟甲基和甲氧基。

[0206] 实施例118:在一些实施例中,诸如实施例117的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、氟、甲基、氰基和甲氧基。

[0207] 实施例119:在一些实施例中,诸如实施例118的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H和氟。

[0208] 实施例120:在一些实施例中,诸如实施例112-119中任一项的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}中只有一个是H。

[0209] 实施例121:在一些实施例中,诸如实施例120的化合物,R^{6b}是H。

[0210] 实施例122:在一些实施例中,诸如实施例120的化合物,R^{6c}是H。

[0211] 实施例123:在一些实施例中,诸如实施例112-119中任一项的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}

中只有两个是H。

[0212] 实施例124:在一些实施例中,诸如实施例112-119中任一项的化合物,W是C(R^{6a})。

[0213] 实施例125:在一些实施例中,诸如实施例124的化合物,R^{6a}是H。

[0214] 实施例126:在一些实施例中,诸如实施例112-119中任一项的化合物,W是N。

[0215] 实施例127:在一些实施例中,诸如实施例125和126中任一项的化合物,R^{6b}和R^{6c}中只有一个是H。

[0216] 实施例128:在一些实施例中,诸如实施例125和126中任一项的化合物,R^{6b}和R^{6c}是H。

[0217] 实施例129:在一些实施例中,诸如实施例112-128中任一项的化合物,R^{4a}选自H、卤代和氰基。

[0218] 实施例130:在一些实施例中,诸如实施例129的化合物,R^{4a}选自H和氟。

[0219] 实施例131:在一些实施例中,诸如实施例130的化合物,R^{4a}是氟。

[0220] 实施例132:在一些实施例中,诸如实施例129的化合物,R^{4a}是H。

[0221] 实施例133:在一些实施例中,诸如实施例1-132中任一项的化合物,R^2选自烷基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、(环烷基)氧基、(杂环烷基)氧基、(芳基)氧基、(杂芳基)氧基、(烷基)羰基、(环烷基)羰基、(杂环烷基)羰基、(芳基)羰基、(烷基)氨基、(环烷基)氨基、(杂环烷基)氨基、(芳基)氨基和(杂芳基)氨基,其中任一个任选地被1、2或3个R^5取代。

[0222] 实施例134:在一些实施例中,诸如实施例133的化合物:

[0223] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{1-6}卤代烷基、氧代、$P(O)(CH_3)_2$和SO_2CH_3;并且

[0224] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基。

[0225] 实施例135:在一些实施例中,诸如实施例134的化合物:

[0226] 每个R^5独立地选自氟、氯、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和三氟甲基;并且

[0227] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基。

[0228] 实施例136:在一些实施例中,诸如实施例135的化合物:

[0229] 每个R^5独立地选自氟、氰基、甲基、甲氧基、羟甲基、甲氧基甲基、环丙基和三氟甲基;并且

[0230] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基。

[0231] 实施例137:在一些实施例中,诸如实施例133的化合物,每个R^5独立地选自卤代、氰基、-$CONH_2$、-$CONHCH_3$、-$CON(CH_3)_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{1-6}卤代烷基、氧代、$P(O)(CH_3)_2$和SO_2CH_3。

[0232] 实施例138:在一些实施例中,诸如实施例137的化合物,每个R^5独立地选自氟、氯、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和三氟甲基。

[0233] 实施例139:在一些实施例中,诸如实施例138的化合物,每个R^5独立地选自氟、氰基、甲基、甲氧基、羟甲基、甲氧基甲基、环丙基和三氟甲基。

[0234] 实施例140:在一些实施例中,诸如实施例137的化合物,每个R^5独立地选自F、Cl、

Br、CN、$CONH_2$、甲基、甲氧基、P(O)$(CH_3)_2$和(甲基)吡唑基。

[0235] 实施例141:在一些实施例中,诸如实施例140的化合物,每个R^5独立地选自F、甲基、CN和甲氧基。

[0236] 实施例142:在一些实施例中,诸如实施例141的化合物,每个R^5独立地选自F、甲基和CN。

[0237] 实施例143:在一些实施例中,诸如实施例142的化合物,每个R^5是CN。

[0238] 实施例144:在一些实施例中,诸如实施例133的化合物,R^5是任选地被1或2个烷基取代的杂芳基。

[0239] 实施例145:在一些实施例中,诸如实施例144的化合物,R^5选自吡咯、吡唑和咪唑,其中任一个任选地被1个烷基取代。

[0240] 实施例146:在一些实施例中,诸如实施例144的化合物,R^5选自吡啶、哒嗪、嘧啶和吡嗪,其中任一个任选地被1个烷基取代。

[0241] 实施例147:在一些实施例中,诸如实施例144的化合物,R^5是任选地被1个甲基取代的杂芳基。

[0242] 实施例148:在一些实施例中,诸如实施例133-147中任一项的化合物,R^2选自芳基、杂芳基、(芳基)氧基和(杂芳基)氧基。

[0243] 实施例149:在一些实施例中,诸如实施例148的化合物,R^2选自芳基和杂芳基。

[0244] 实施例150:在一些实施例中,诸如实施例148的化合物,R^2选自(芳基)氧基和(杂芳基)氧基。

[0245] 实施例151:在一些实施例中,诸如实施例133-147中任一项的化合物,R^2选自C_{1-6}烷基、NH_2、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、C_{3-7}环烷基、3-7元杂环烷基、C_{6-10}芳基、5-10元杂芳基、C_{1-6}烷氧基、(C_{3-7}环烷基)氧基、(3-7元杂环烷基)氧基、(C_{6-10}芳基)氧基、(5-10元杂芳基)氧基、(C_{1-6}烷基)羰基、(C_{3-7}环烷基)羰基、(3-7元杂环烷基)羰基、(C_{6-10}芳基)羰基、NH(C_{1-6}烷基)、NH(C_{3-7}环烷基)、NH(3-7元杂环烷基)、NH(C_{6-10}芳基)和NH(5-10元杂芳基)。

[0246] 实施例152:在一些实施例中,诸如实施例151的化合物,R^2选自NH_2、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、NH(C_{3-7}环烷基)、NH(3-7元杂环烷基)、NH(C_{6-10}芳基)和NH(5-10元杂芳基)。

[0247] 实施例153:在一些实施例中,诸如实施例152的化合物,R^2选自NH_2、NH(C_{1-6}烷基)、NH(C_{6-10}芳基)和NH(5-10元杂芳基)。

[0248] 实施例154:在一些实施例中,诸如实施例152的化合物,R^2选自NH_2、$NHCH_3$、NH(苯基)、NH(嘧啶-2-基)和NH(嘧啶-4-基)。

[0249] 实施例155:在一些实施例中,诸如实施例151的化合物,R^2是5-10元杂芳基。

[0250] 实施例156:在一些实施例中,诸如实施例151的化合物,R^2选自吡唑-1-基、1H-吲唑-1-基、2H-吲唑-2-基、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基、咪唑-1-基、苯并[d]咪唑-1-基、1H-1,2,3-三唑-1-基、2H-1,2,3-三唑-2-基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基和2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基。

[0251] 实施例157:在一些实施例中,诸如实施例151的化合物,R^2选自C_{1-6}烷氧基、(C_{3-7}环烷基)氧基、(3-7元杂环烷基)氧基、(C_{6-10}芳基)氧基和(5-10元杂芳基)氧基。

[0252] 实施例158:在一些实施例中,诸如实施例157的化合物,R^2选自C_{1-6}烷氧基、(C_{3-7}环烷基)氧基和(3-7元杂环烷基)氧基。

[0253] 实施例159:在一些实施例中,诸如实施例157的化合物,R^2选自(C_{6-10}芳基)氧基和(5-10元杂芳基)氧基。

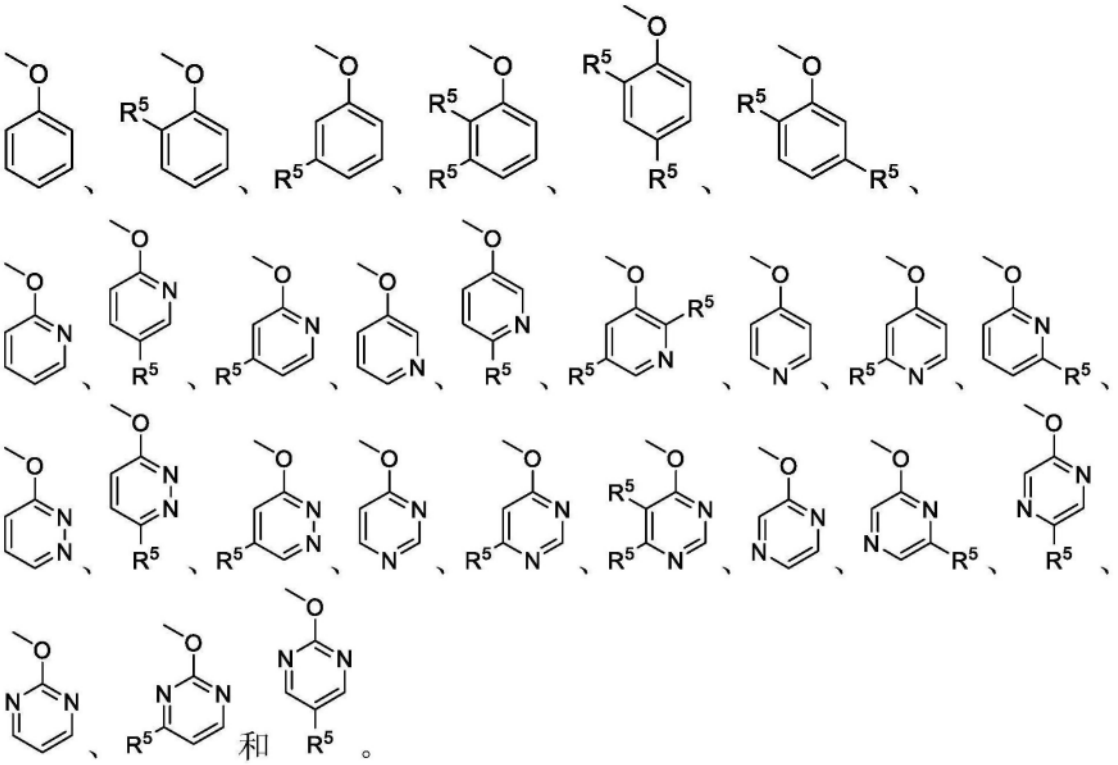
[0254] 实施例160:在一些实施例中,诸如实施例133-159中任一项的化合物,R^2任选地被1或2个R^5取代。

[0255] 实施例161:在一些实施例中,诸如实施例160的化合物,R^2任选地被1个R^5取代。

[0256] 实施例162:在一些实施例中,诸如实施例161的化合物,R^2被1个R^5取代。

[0257] 实施例163:在一些实施例中,诸如实施例161的化合物,R^2未被R^5取代。

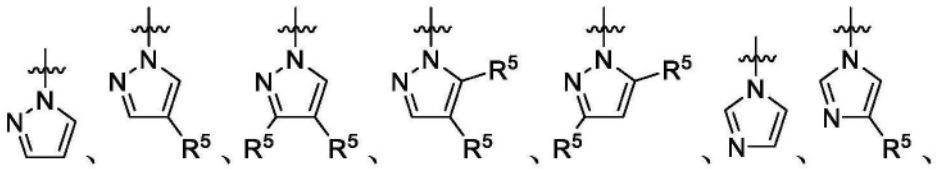
[0258] 实施例164:在一些实施例中,诸如实施例133-147中任一项的化合物,R^2选自

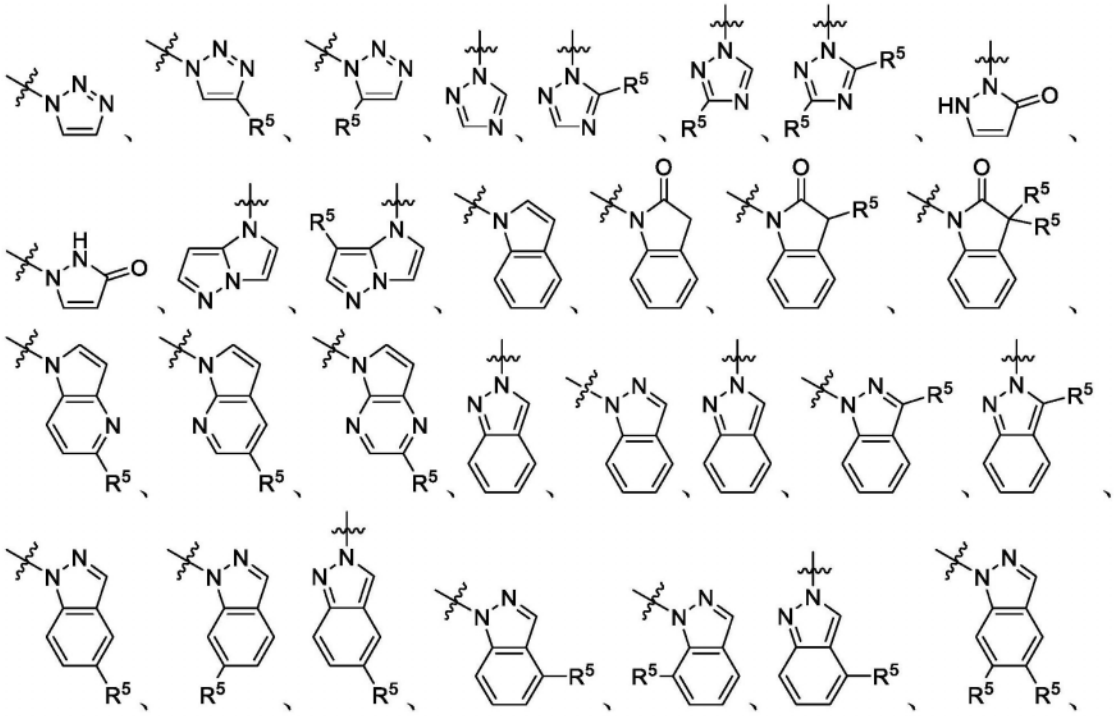


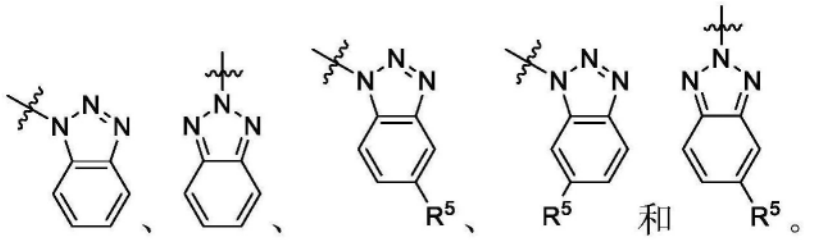
和

。

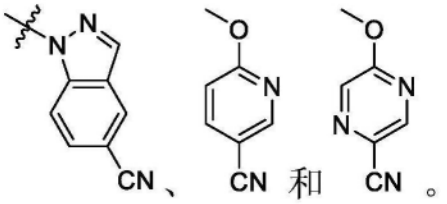
[0259] 实施例165:在一些实施例中,诸如实施例133-147中任一项的化合物,R^2选自



[0260] 

[0261] 

[0262] 实施例166:在一些实施例中,诸如实施例1-132中任一项的化合物,R^2选自



[0263] 实施例167:在一些实施例中,诸如实施例1-132中任一项的化合物,R^2选自H、羟基、氰基和卤代。

[0264] 实施例168:在一些实施例中,诸如实施例167的化合物,R^2选自氟和氯。

[0265] 实施例169:在一些实施例中,诸如实施例133-168中任一项的化合物,每个R^7独立地选自C_{1-6}烷基、氰基、卤代和羟基。

[0266] 实施例170:在一些实施例中,诸如实施例169的化合物,每个R^7独立地选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、氰基、氟、氯和羟基。

[0267] 实施例171:在一些实施例中,诸如实施例170的化合物,每个R^7独立地选自CH_3、氰基、氟、氯和羟基。

[0268] 实施例172:在一些实施例中,诸如实施例133-171中任一项的化合物,X是亚烷基并且任选地被1个R^7取代。

[0269] 实施例173:在一些实施例中,诸如实施例172的化合物,X是C_{1-6}亚烷基并且任选地被1个R^7取代。

[0270] 实施例174:在一些实施例中,诸如实施例172的化合物,X是亚烷基并且未被R^7取代。

[0271] 实施例175:在一些实施例中,诸如实施例173的化合物,X选自$-CH_2-$和$-CHR^7-$。

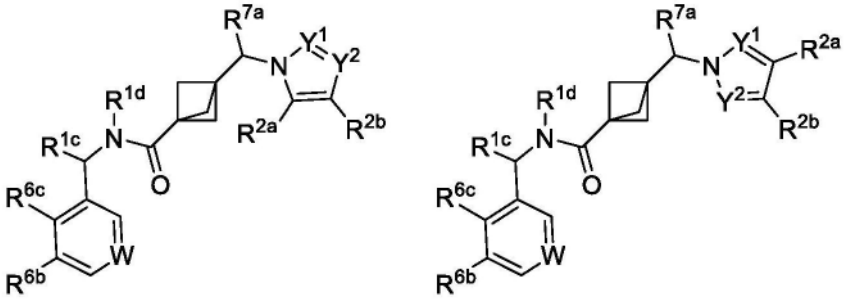
[0272] 实施例176:在一些实施例中,诸如实施例172的化合物,X选自$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、-CHOH-和-CHF-。

[0273] 实施例177:在一些实施例中,诸如实施例176的化合物,X是$-CH_2-$。

[0274] 实施例178:在一些实施例中,诸如实施例133-168中任一项的化合物,X是氨基甲酰基。

[0275] 实施例179:在一些实施例中,诸如实施例133-168中任一项的化合物,X是羰基。

[0276] 本文还提供了实施例180:具有结构式(VIa)或结构式(VIb)的实施例90的化合物:

[0277] 

(VIa) (VIb)

[0278] 或其盐,其中:

[0279] W选自C(R^{6a})和N;

[0280] Y^1和Y^2独立地选自CH、C(R^5)和N;

[0281] R^{1c}和R^{1d}与居间的碳和氮一起结合形成任选地被一个R^4取代的5元杂环烷基；

[0282] R^{2a}和R^{2b}独立地选自H、羟基、氰基、卤代和烷基，

[0283] 或者R^{2a}和R^{2b}结合形成亚烷基或杂亚烷基，其中任一个任选地被1或2个R^5取代；

[0284] R^4选自卤代、氰基和羟基；

[0285] 每个R^5独立地选自卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、氰基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、氧代、P(O)$(CH_3)_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳基和任选地被烷基取代的杂芳基；

[0286] 两个R^5与居间的原子一起任选地结合形成环烷基或杂环烷基；

[0287] R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、卤代、烷基、环烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基；并且

[0288] R^{7a}选自H、烷基、氰基、卤代和羟基。

[0289] 实施例181：在一些实施例中，诸如实施例180的化合物，Y^1和Y^2独立地选自CH、C(CH_3)和N。

[0290] 实施例182：在一些实施例中，诸如实施例180的化合物，Y^1和Y^2独立地选自CH和N。

[0291] 实施例183：在一些实施例中，诸如实施例180-182中任一项的化合物，R^{2a}和R^{2b}结合形成选自-$CH_2CH_2CH_2$-、-CH=CH-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-和-CH=CH-CH=N-的亚烷基或杂亚烷基，其中任一个任选地被1或2个R^5取代。

[0292] 实施例184：在一些实施例中，诸如实施例183的化合物，R^{2a}和R^{2b}结合形成-CH=CH-CH=CH-，其任选地被1或2个R^5取代。

[0293] 实施例185：在一些实施例中，诸如实施例180-184中任一项的化合物，每个R^5独立地选自氟、氯、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和三氟甲基。

[0294] 实施例186：在一些实施例中，诸如实施例185的化合物，每个R^5独立地选自氟、氰基、甲基、甲氧基、羟甲基、甲氧基甲基、环丙基和三氟甲基。

[0295] 实施例187：在一些实施例中，诸如实施例180-186中任一项的化合物，R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、卤代、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、氰基、C_{1-6}烷氧基、羟基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}羟烷基和C_{1-6}卤代烷氧基。

[0296] 实施例188：在一些实施例中，诸如实施例187的化合物，R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、氟、氯、甲基、环丙基、氰基、甲氧基、羟基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基和三氟甲氧基。

[0297] 实施例189：在一些实施例中，诸如实施例188的化合物，R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、氟、甲基、环丙基、氰基、羟甲基和甲氧基。

[0298] 实施例190：在一些实施例中，诸如实施例189的化合物，R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H、氟、甲基、氰基和甲氧基。

[0299] 实施例191：在一些实施例中，诸如实施例190的化合物，R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}独立地选自H和氟。

[0300] 实施例192：在一些实施例中，诸如实施例180-191中任一项的化合物，R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}中只有一个是H。

[0301] 实施例193：在一些实施例中，诸如实施例120的化合物，R^{6b}是H。

[0302] 实施例194：在一些实施例中，诸如实施例120的化合物，R^{6c}是H。

[0303] 实施例195:在一些实施例中,诸如实施例112-119中任一项的化合物,R^{6a}、R^{6b}和R^{6c}中只有两个是H。

[0304] 实施例196:在一些实施例中,诸如实施例180-186中任一项的化合物,R^{7a}选自H、C_{1-6}烷基、氰基、卤代和羟基。

[0305] 实施例197:在一些实施例中,诸如实施例196的化合物,R^{7a}选自H、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2H_3$、氰基、卤代和羟基。

[0306] 实施例198:在一些实施例中,诸如实施例197的化合物,R^{7a}选自H、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2H_3$、氰基、氟、氯和羟基。

[0307] 实施例199:在一些实施例中,诸如实施例198的化合物,R^{7a}选自H、CH_3、氰基、氟、氯和羟基。

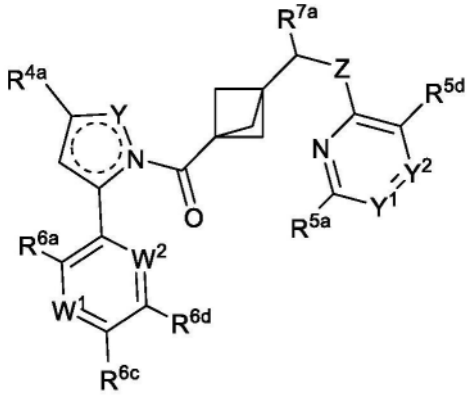
[0308] 实施例200:在一些实施例中,诸如实施例199的化合物,R^{7a}选自H、CH_3、氟和羟基。

[0309] 实施例201:在一些实施例中,诸如实施例200的化合物,R^{7a}选自H、氟和羟基。

[0310] 实施例202:在一些实施例中,诸如实施例201的化合物,R^{7a}选自H和氟。

[0311] 实施例203:在一些实施例中,诸如实施例202的化合物,R^{7a}是H。

[0312] 本文还提供了实施例204:具有结构式(VII)的实施例90的化合物:

[0313] 

(VII)

[0314] 或其盐,其中:

[0315] W^1选自C(R^{6b})和N;

[0316] W^2选自C(R^{6e})和N;

[0317] Y选自CH_2、CH、NH和N;

[0318] Y与居间的碳和氮结合形成杂环烷基;

[0319] Y^1选自C(R^{5b})和N;

[0320] Y^2选自C(R^{5c})和N;

[0321] Z选自O、NH和N(CH_3);

[0322] R^{1c}和R^{1d}与居间的碳和氮一起结合形成任选地被一个R^4取代的5元杂环烷基;

[0323] R^{2a}和R^{2b}独立地选自H、羟基、氰基、卤代和烷基,

[0324] 或者R^{2a}和R^{2b}结合形成亚烷基或杂亚烷基,其中任一个任选地被1或2个R^5取代;

[0325] R^{4a}选自H、卤代、氰基和羟基;

[0326] R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}独立地选自H、卤代、氰基、酰胺基、烷基、烷氧基、氰基烷基、羟烷基、烷氧基烷基、环烷基、卤代烷基、P(O)(CH_3)$_2$、SO_2CH_3、任选地被一个或多个烷基取代的芳

基和任选地被烷基取代的杂芳基;

[0327] R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}独立地选自H、卤代、烷基、环烷基、氰基、烷氧基、羟基、卤代烷基、羟烷基和卤代烷氧基;并且

[0328] R^{7a}选自H、烷基、氰基、卤代和羟基。

[0329] 实施例205:在一些实施例中,诸如实施例204的化合物,由Y与居间的碳和氮形成的杂环烷基选自吡唑啉和吡咯烷。

[0330] 实施例206:在一些实施例中,诸如实施例204和205中任一项的化合物,R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}独立地选自H、卤代、氰基、$CONH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、卤代C_{1-6}烷基、$P(O)(CH_3)_2$、SO_2CH_3和任选地被甲基取代的5至7元杂芳基。

[0331] 实施例207:在一些实施例中,诸如实施例206的化合物,R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和R^{5d}独立地选自H、卤代、氰基、$CONH_2$、甲基、甲氧基和(甲基)吡唑基。

[0332] 实施例208:在一些实施例中,诸如实施例204-207中任一项的化合物,R^{5a}和R^{5d}中的至少一个是H。

[0333] 实施例209:在一些实施例中,诸如实施例208的化合物,R^{5a}和R^{5d}是H。

[0334] 实施例210:在一些实施例中,诸如实施例204-209中任一项的化合物,Y^1和Y^2中的至多一个是N。

[0335] 实施例211:在一些实施例中,诸如实施例204-210中任一项的化合物,Y^1是$C(R^{5b})$。

[0336] 实施例212:在一些实施例中,诸如实施例204-211中任一项的化合物,Y^2是$C(R^{5c})$。

[0337] 实施例213:在一些实施例中,诸如实施例204-212中任一项的化合物,R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}独立地选自H、卤代、甲基、环丙基、氰基、甲氧基、羟基、卤代甲基、羟甲基和卤代甲氧基。

[0338] 实施例214:在一些实施例中,诸如实施例213的化合物,R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}独立地选自H、卤代、甲基、环丙基、氰基和羟甲基。

[0339] 实施例215:在一些实施例中,诸如实施例214的化合物,R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}独立地选自H、氟和甲基。

[0340] 实施例216:在一些实施例中,诸如实施例204-215中任一项的化合物,R^{6a}、R^{6c}和R^{6d}中的至少一个是H。

[0341] 实施例217:在一些实施例中,诸如实施例216的化合物,R^{6a}、R^{6c}和R^{6d}中的至少两个是H。

[0342] 实施例218:在一些实施例中,诸如实施例217的化合物,R^{6a}、R^{6c}和R^{6d}是H。

[0343] 实施例219:在一些实施例中,诸如实施例204-218中任一项的化合物,W^1和W^2中的至多一个是N。

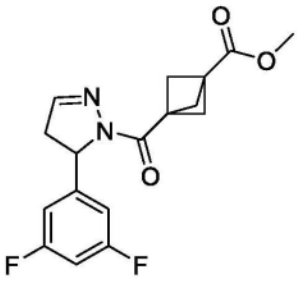
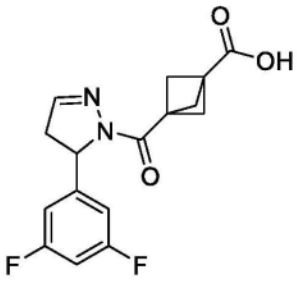
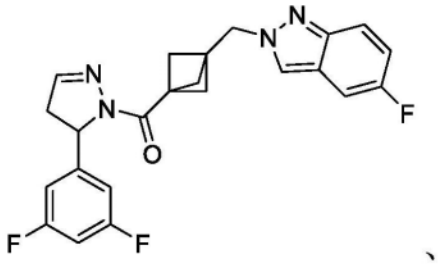
[0344] 实施例220:在一些实施例中,诸如实施例204-219中任一项的化合物,W^1是$C(R^{6b})$。

[0345] 实施例221:在一些实施例中,诸如实施例220的化合物,W^1选自CH和CF。

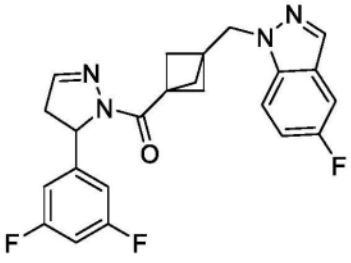
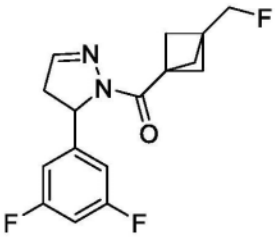
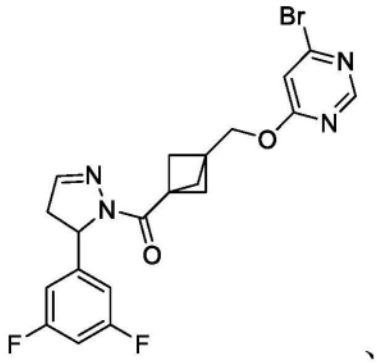
[0346] 实施例222:在一些实施例中,诸如实施例204-221中任一项的化合物,W^2是$C(R^{6e})$。

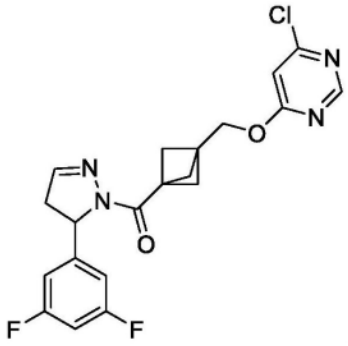
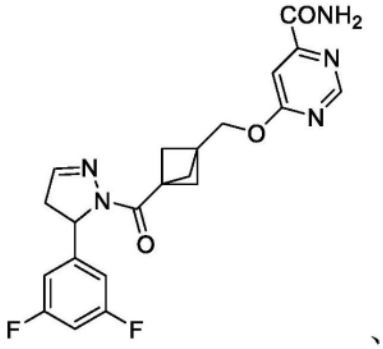
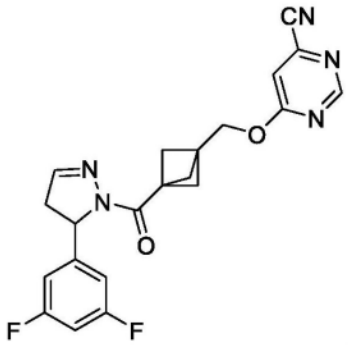
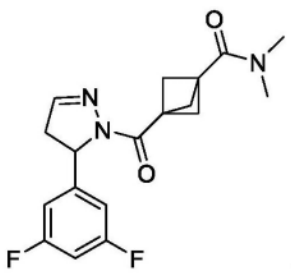
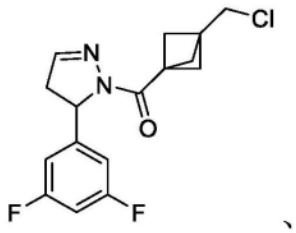
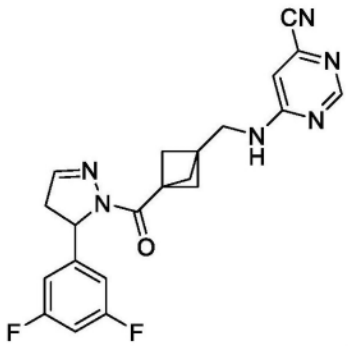
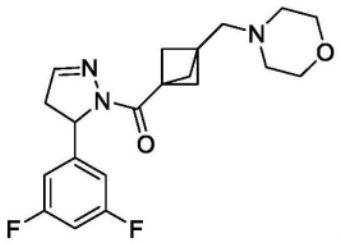
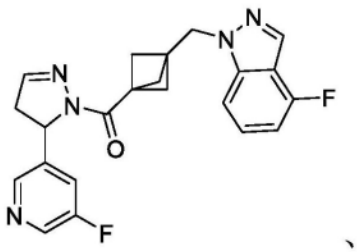
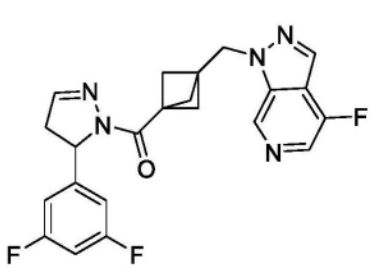
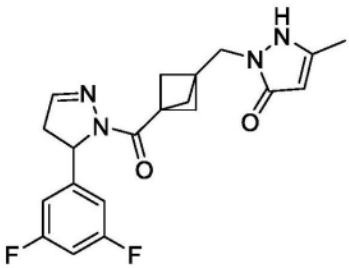
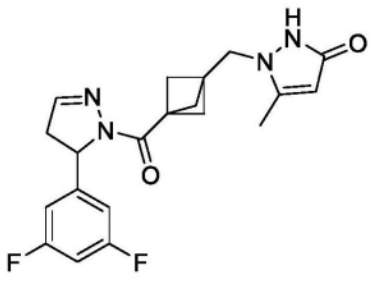
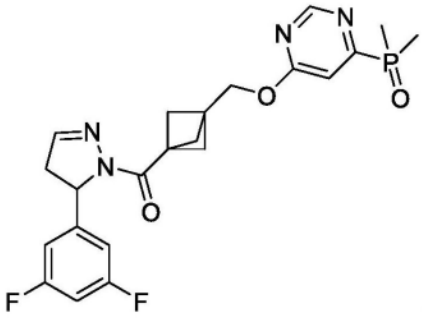
[0347] 实施例223:在一些实施例中,诸如实施例222的化合物,W^2选自CH和CF。

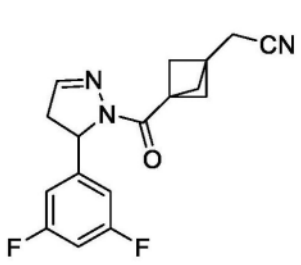
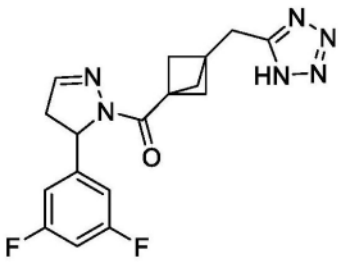
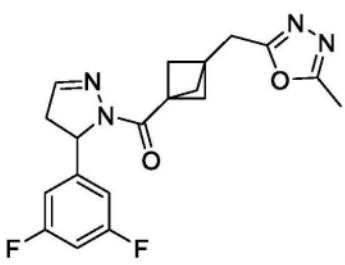
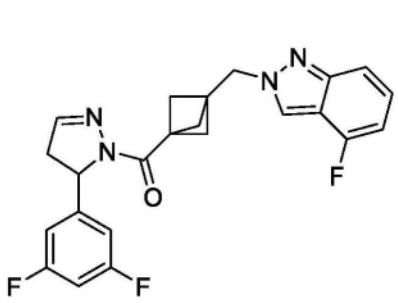
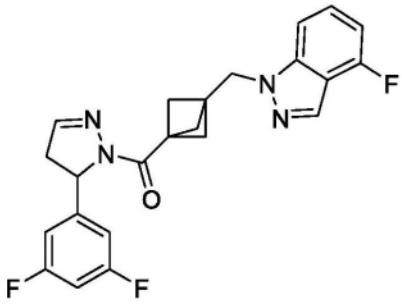
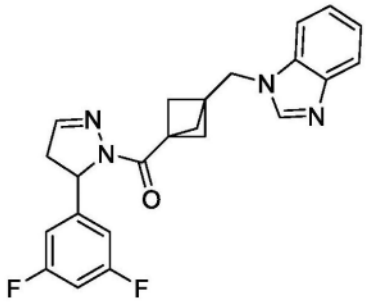
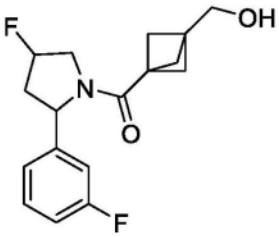
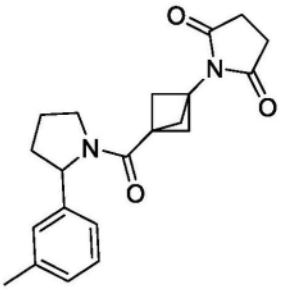
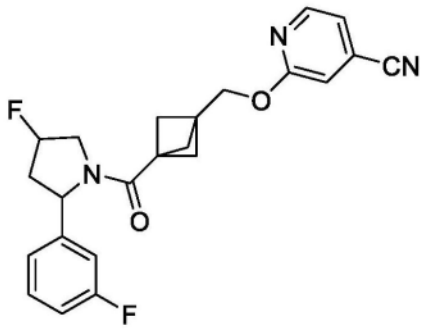
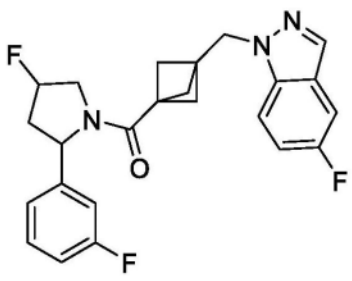
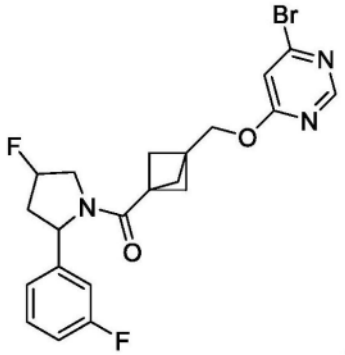
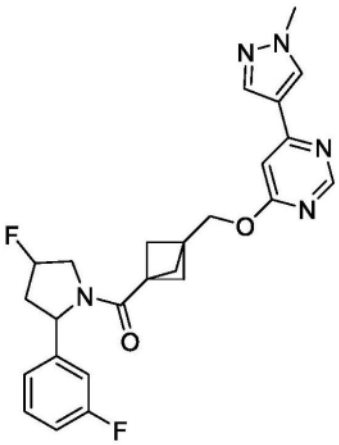
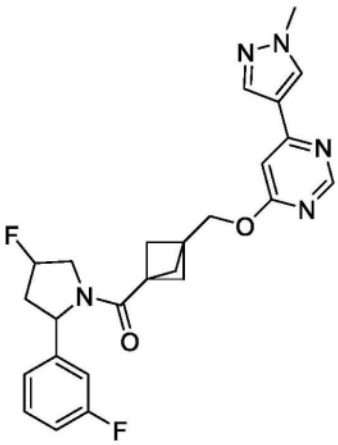
[0348] 实施例224:在一些实施例中,该化合物选自:

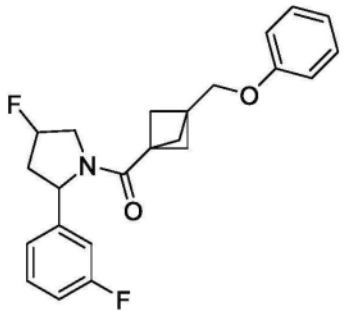
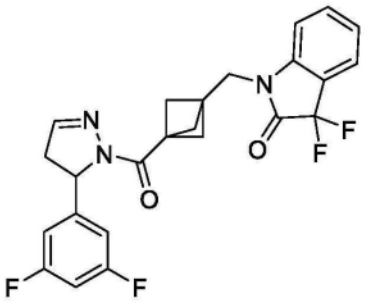
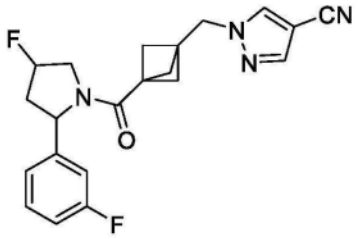
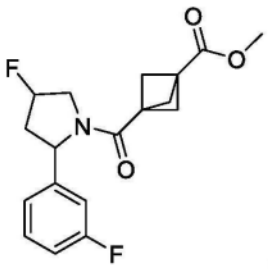
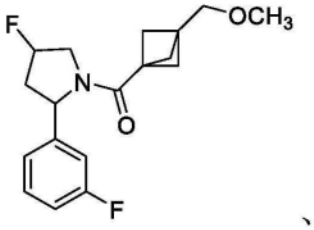
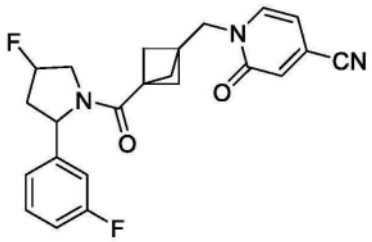
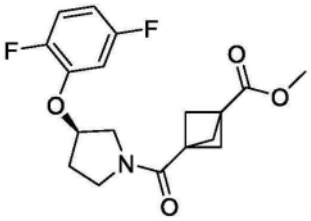
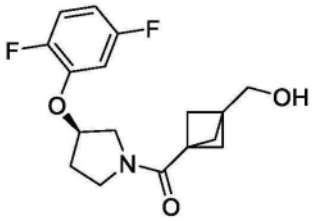

、

、

、

[0349]

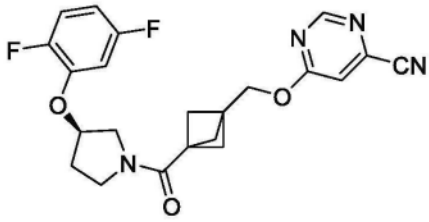
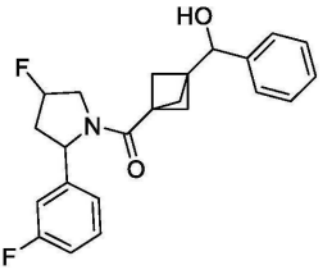
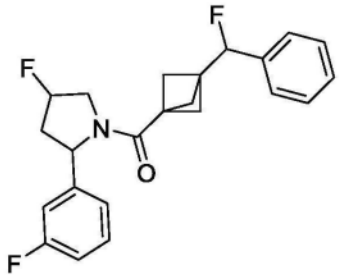
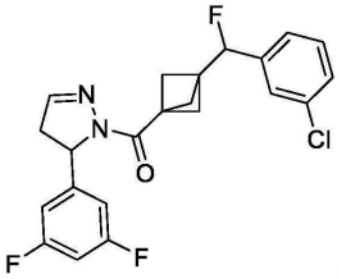
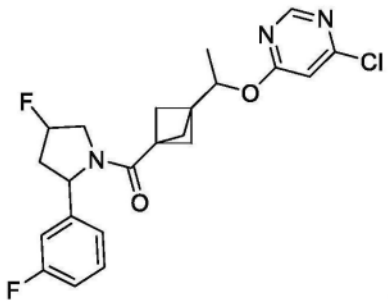
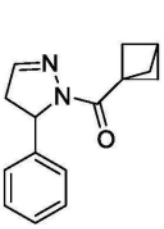
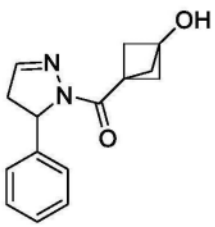
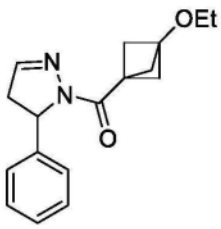

、

、

、

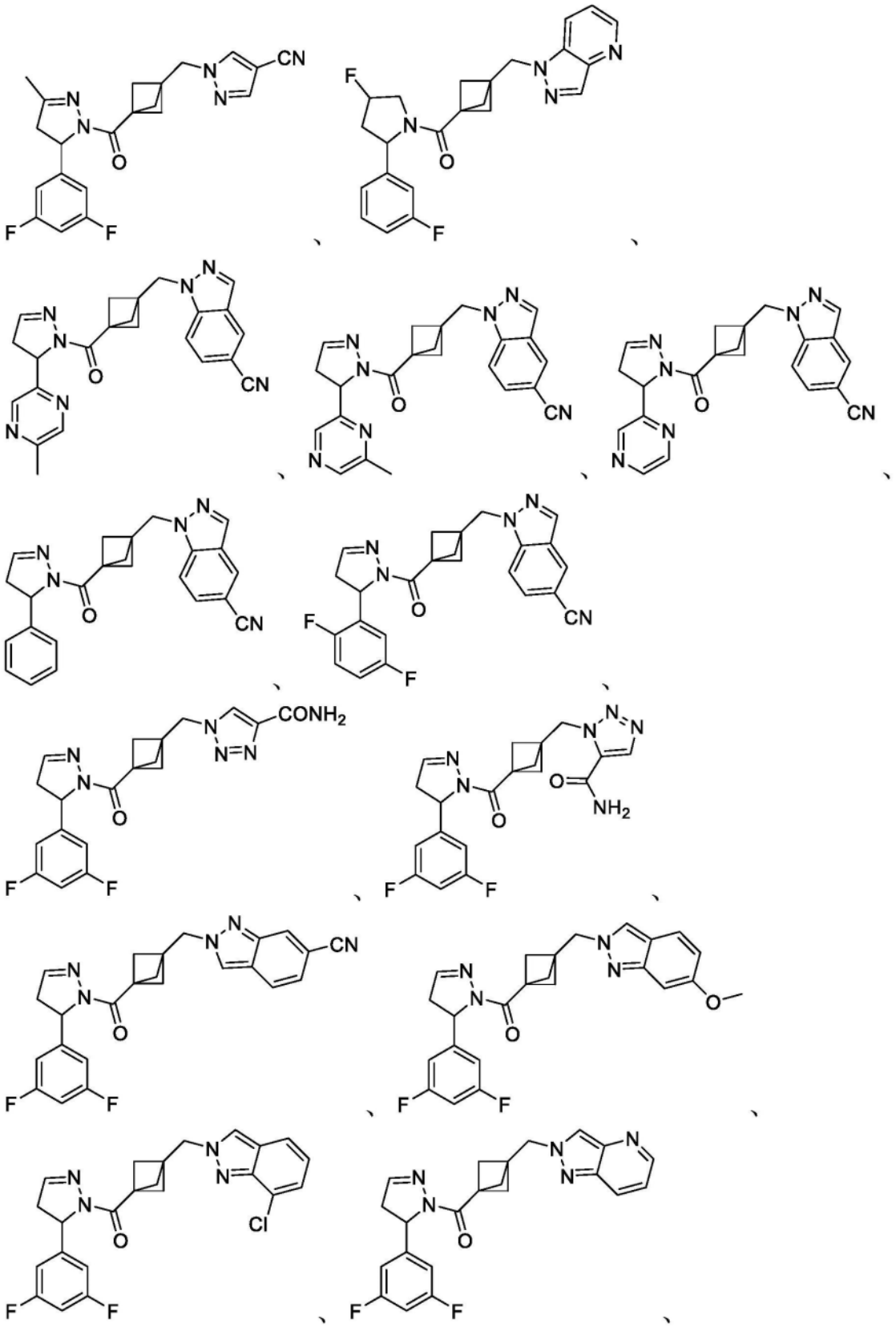
[0350]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

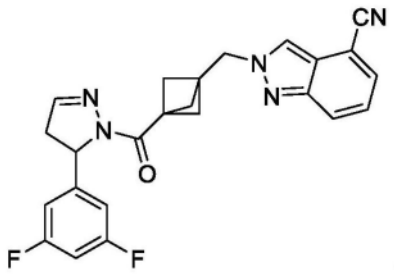
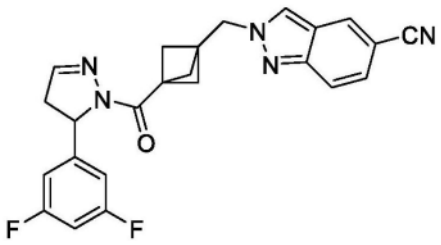
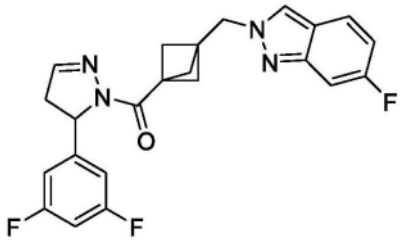
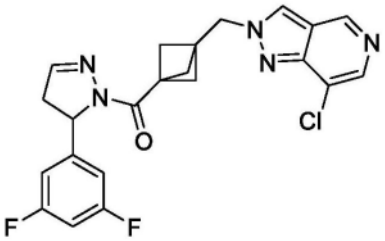
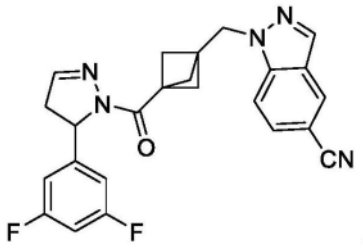
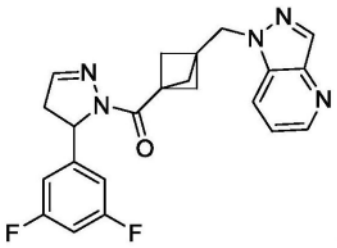
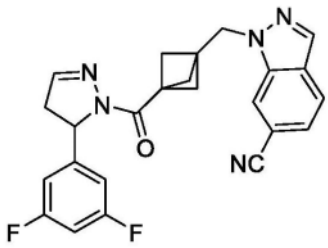
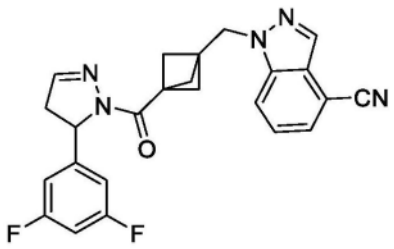
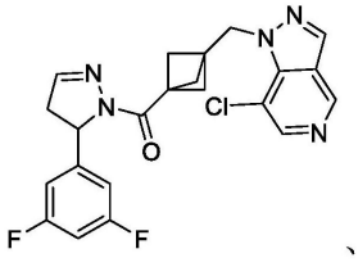
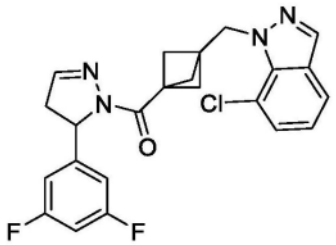
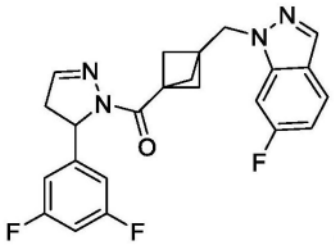
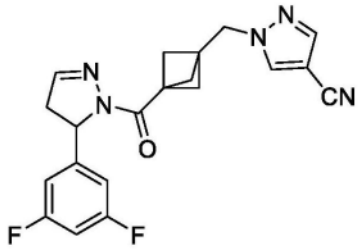
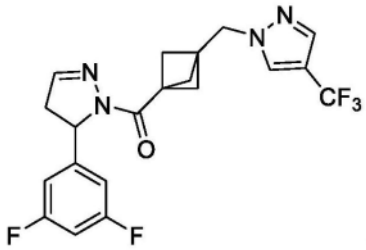
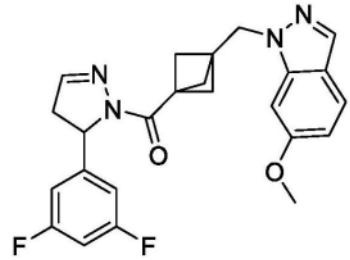
[0351]             

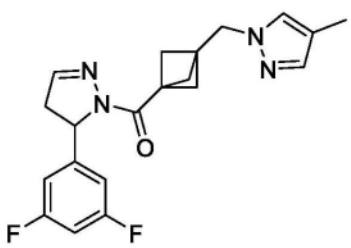
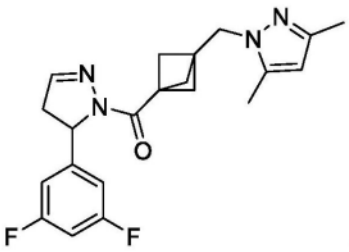
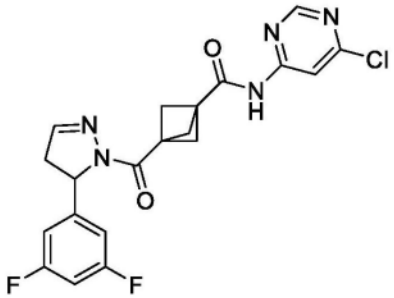
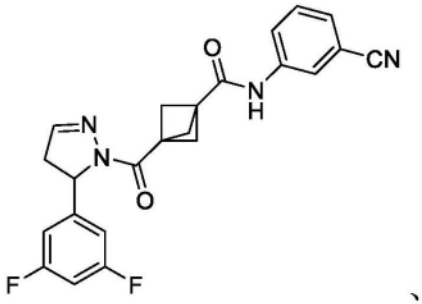
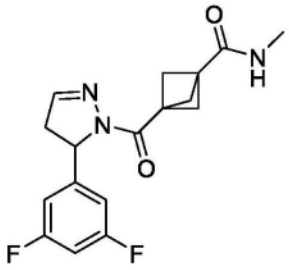
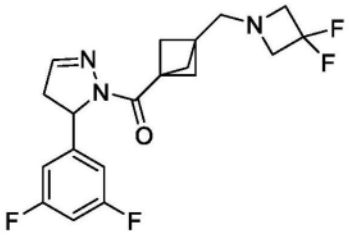
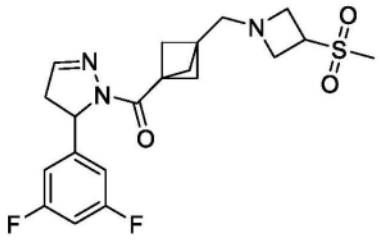
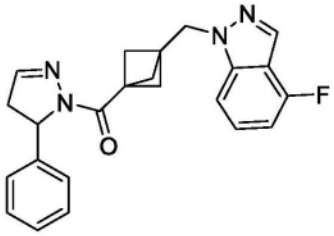
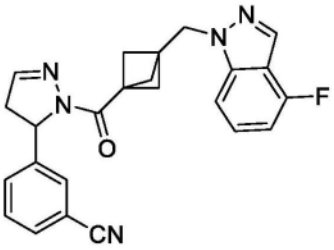
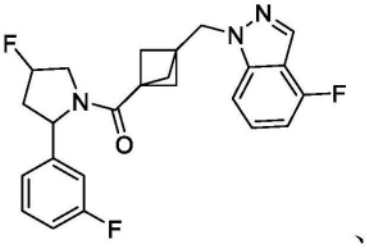
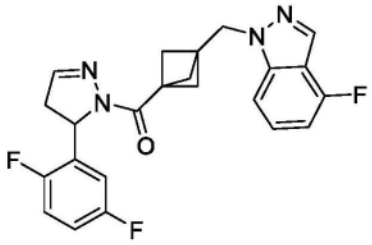
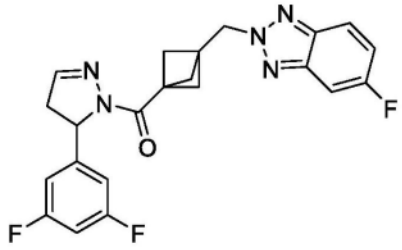
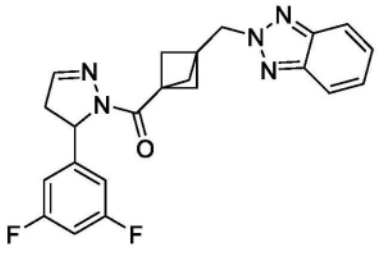
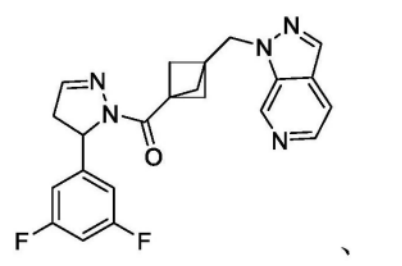

、

、

、

、

、

、

、

、

[0352]

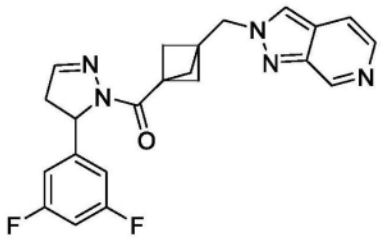
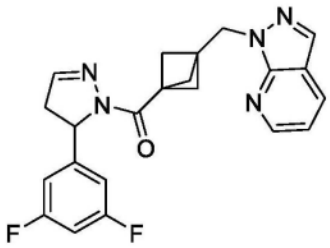
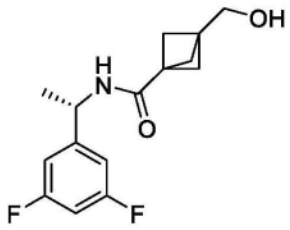
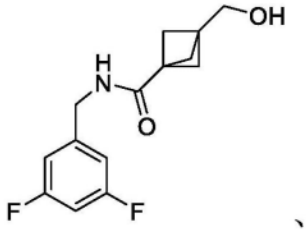
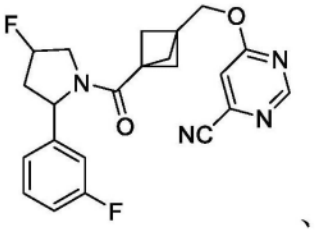
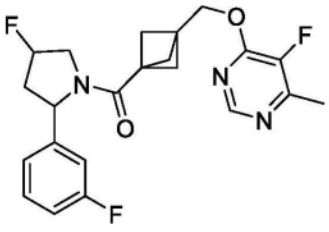
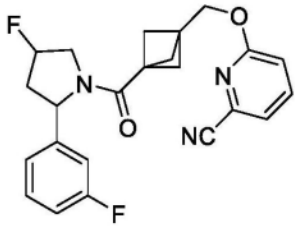
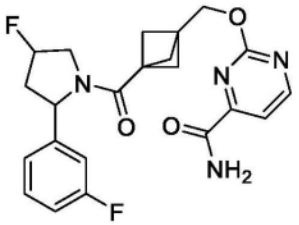
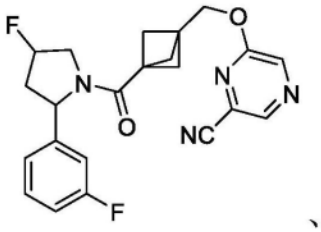
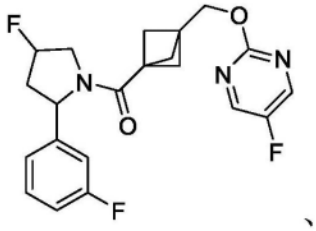
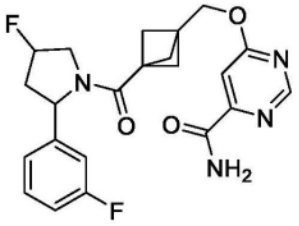
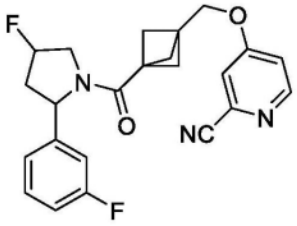
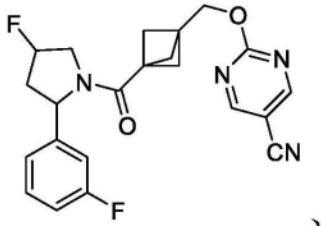
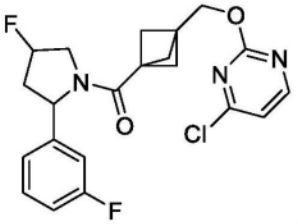
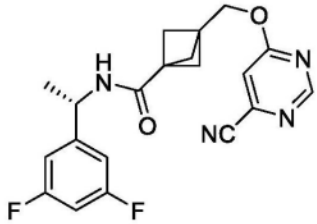
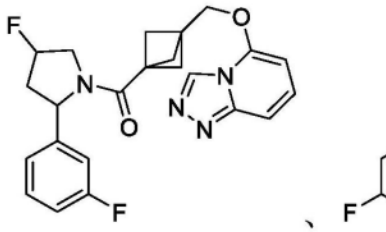
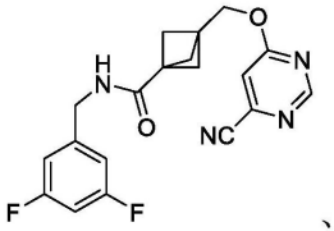
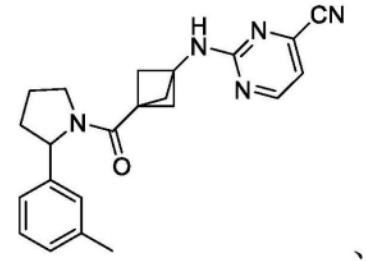
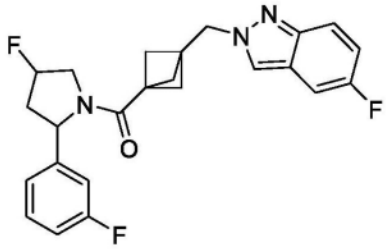
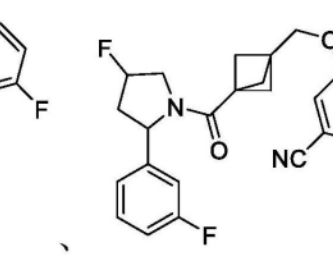
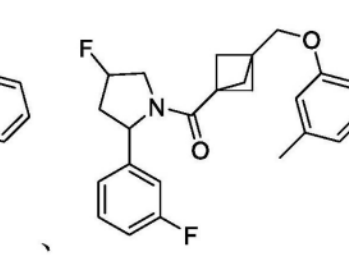

、

、

、

、

、

、

、

、

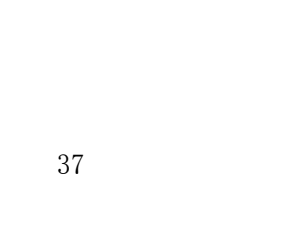
[0353] 

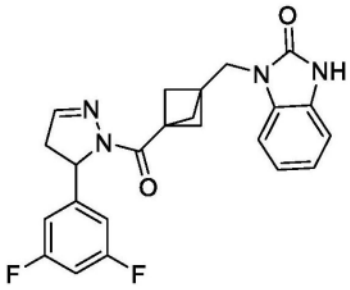
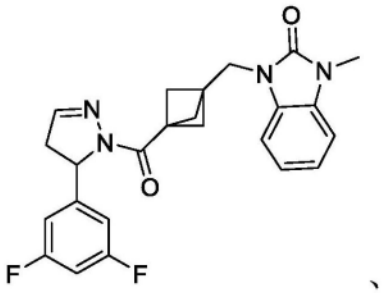
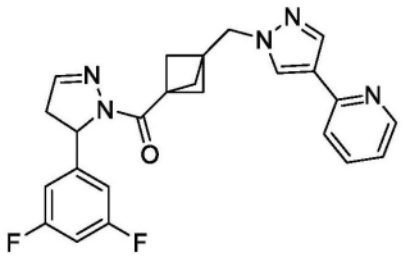
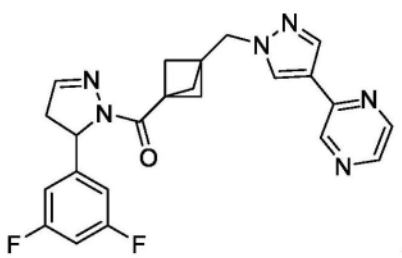
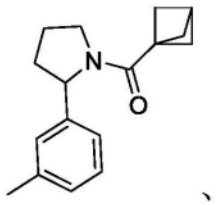
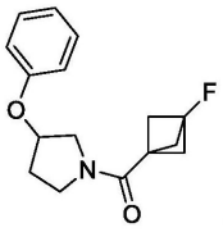
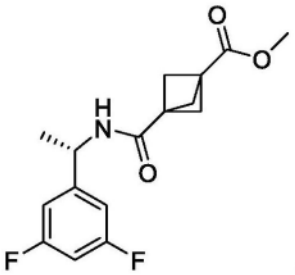
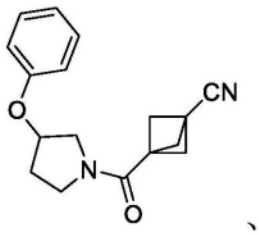
[0354]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

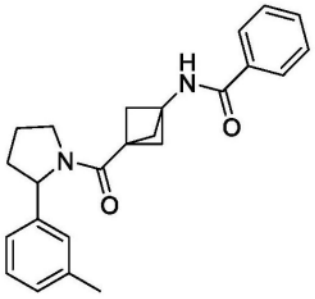
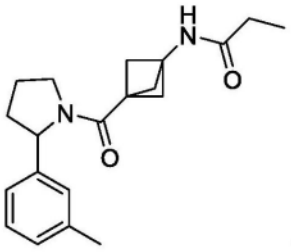
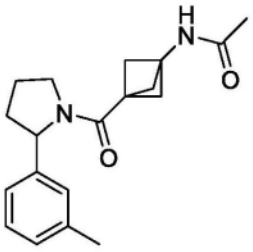
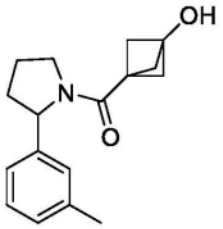
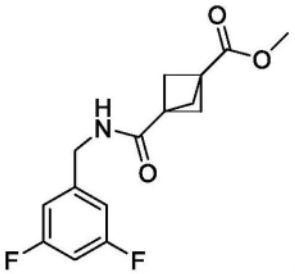
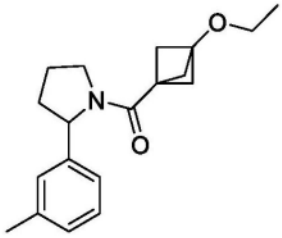
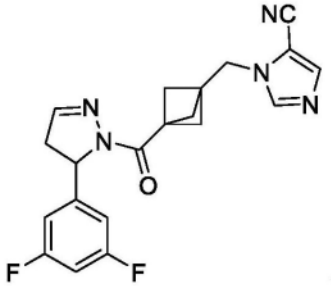
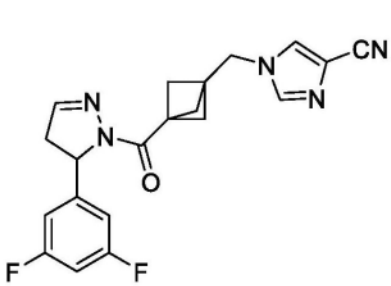
[0355]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、

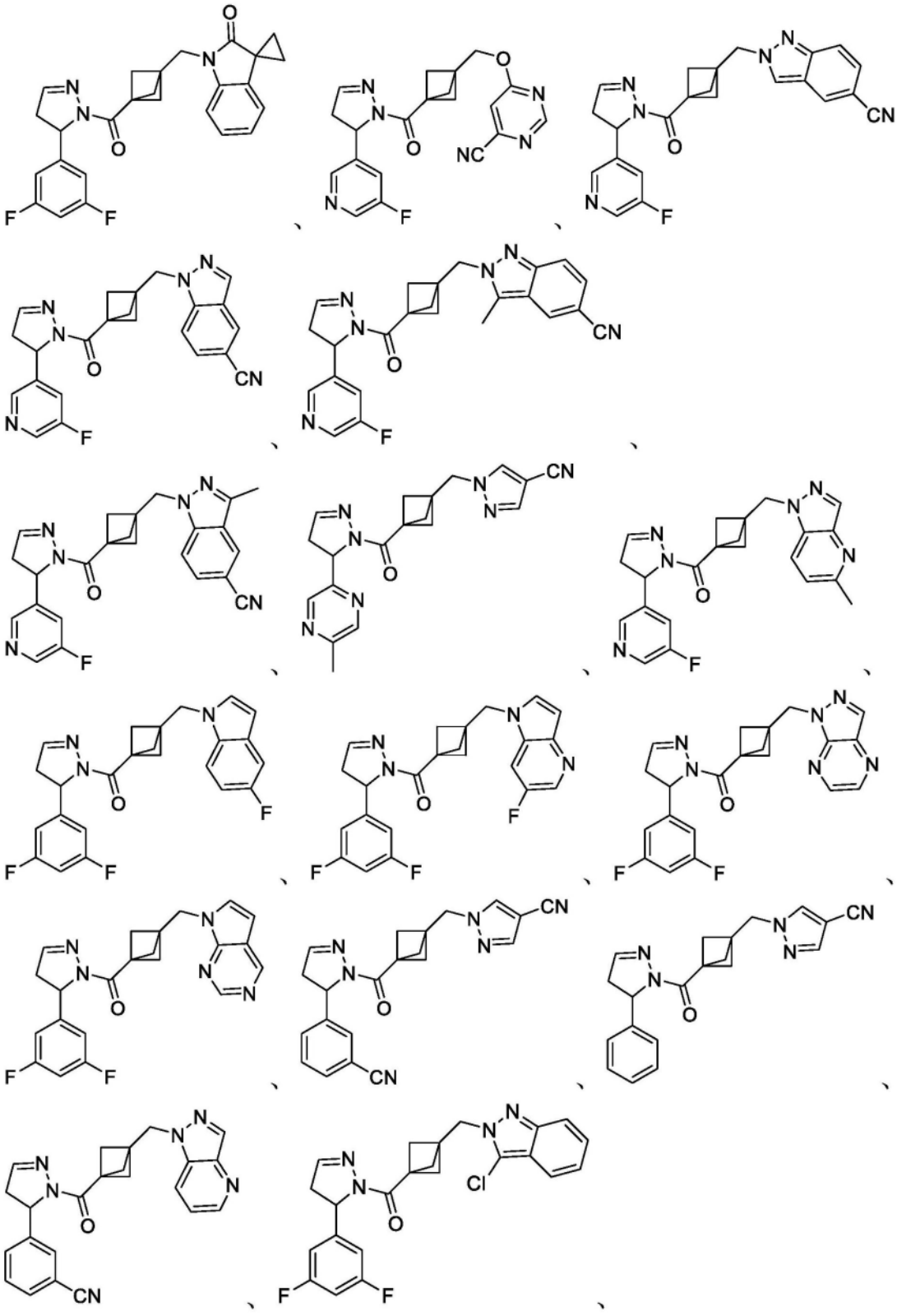
[0356]

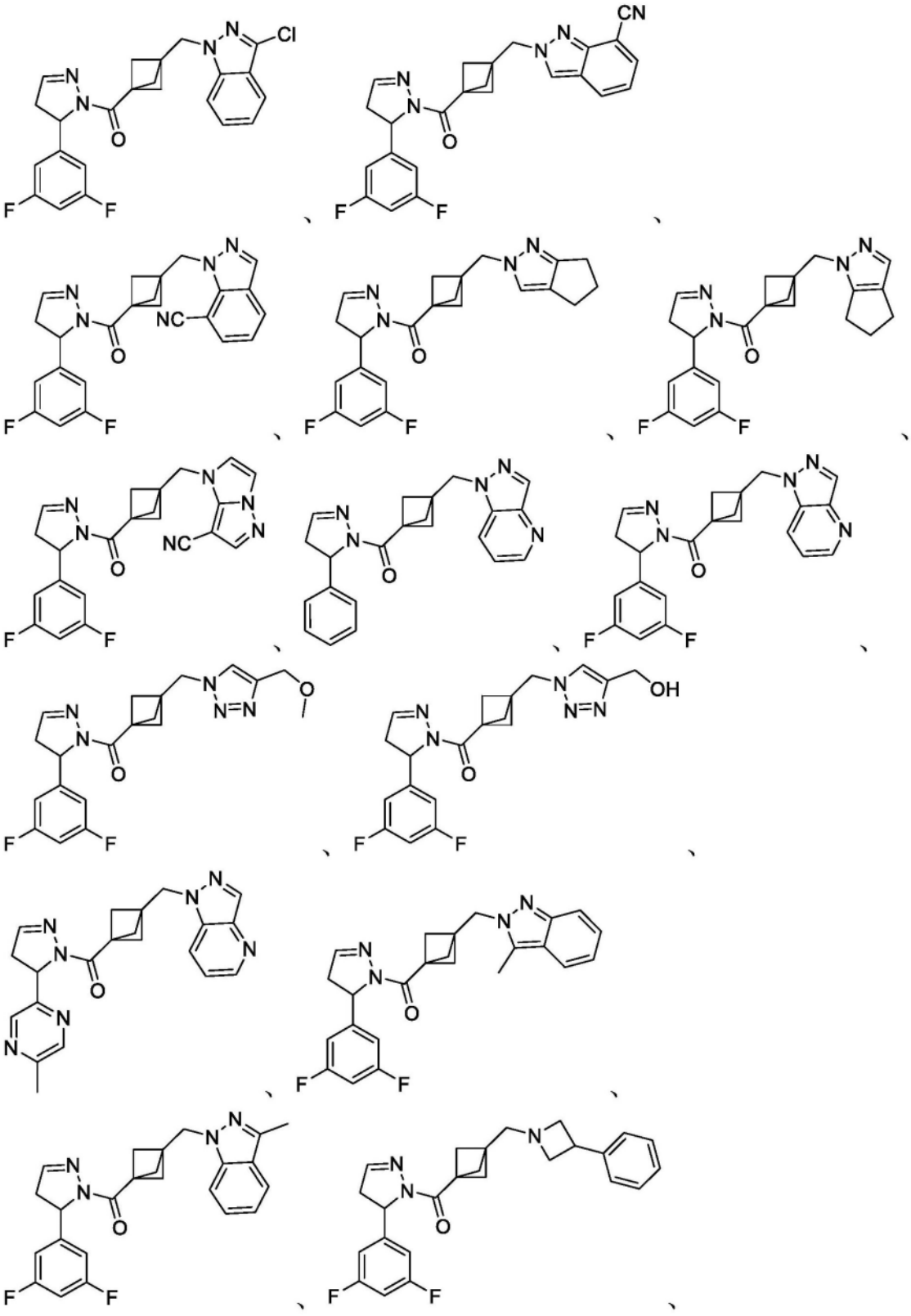






















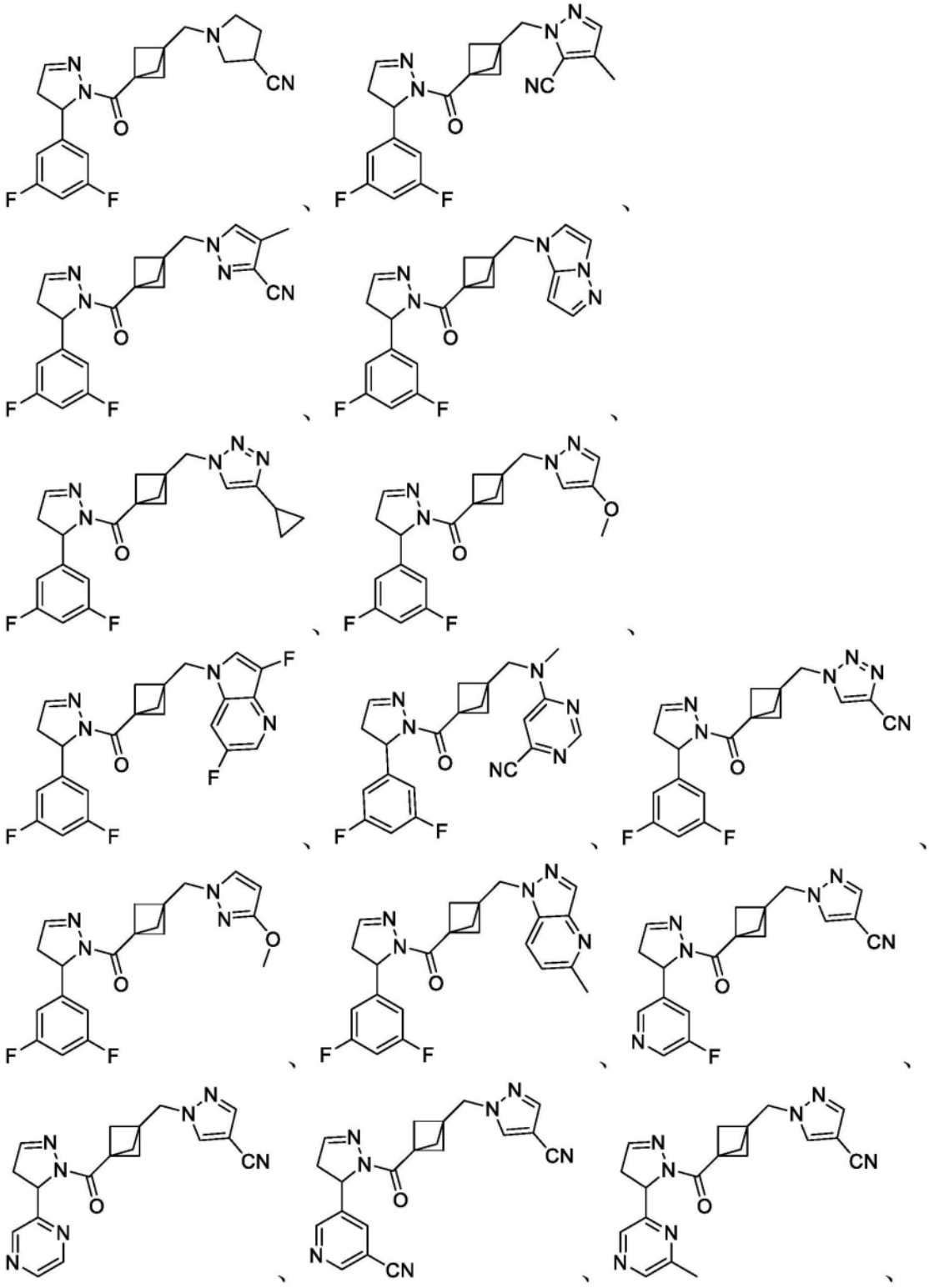


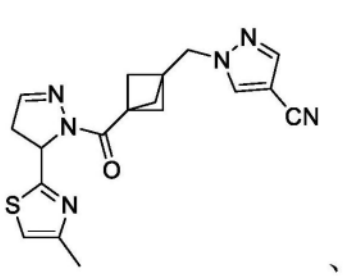
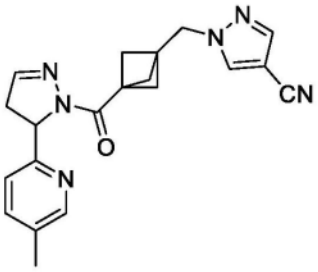
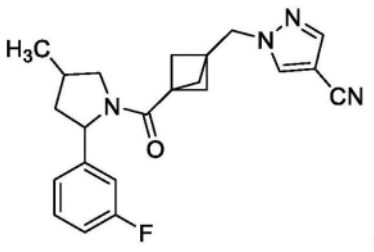
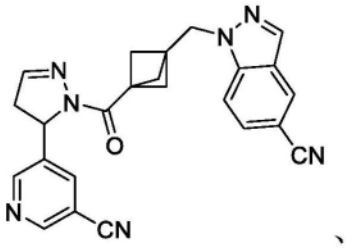
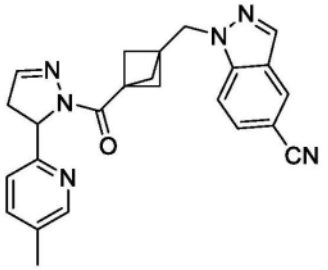
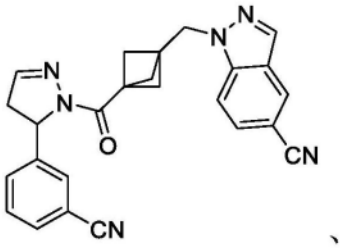
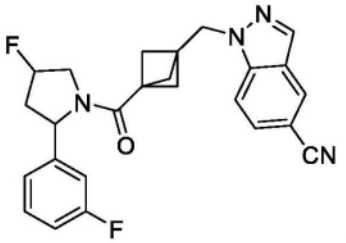
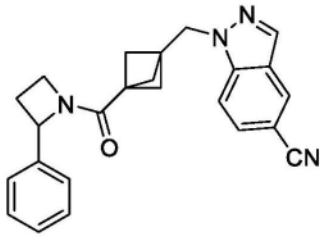
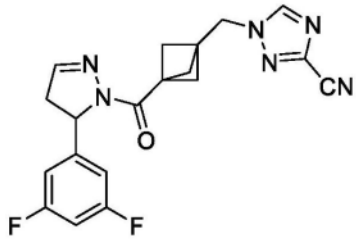

、

、

、

、

、

、

、

、

[0357]

、

、

、

、

、

、

、

、

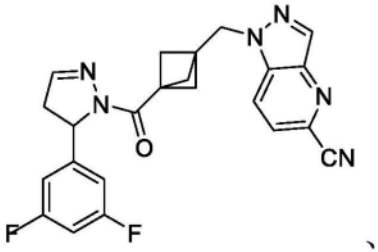
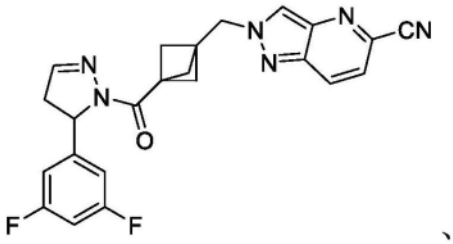
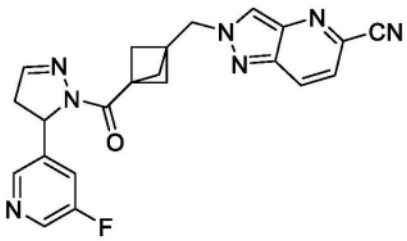
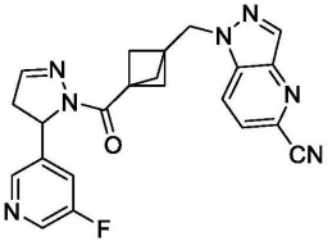
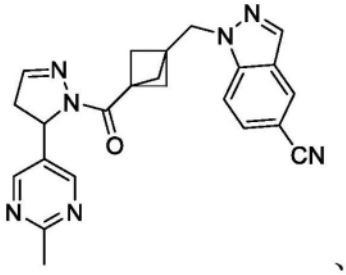
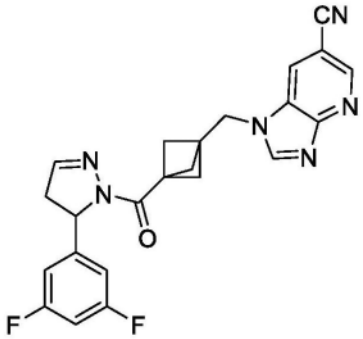
[0358] 

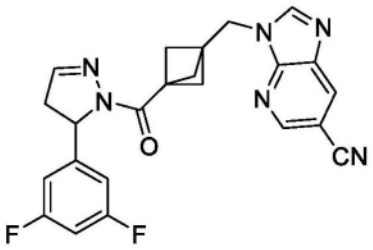
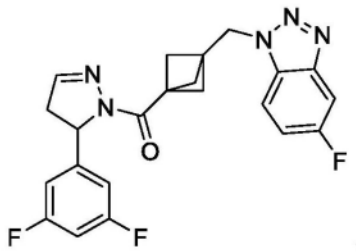
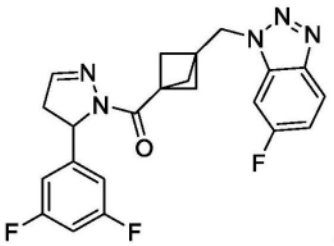
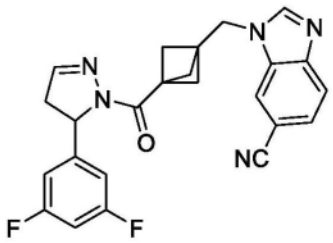
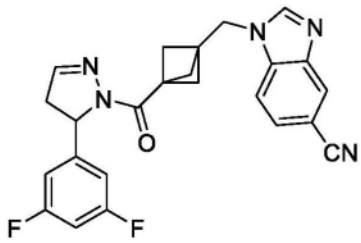
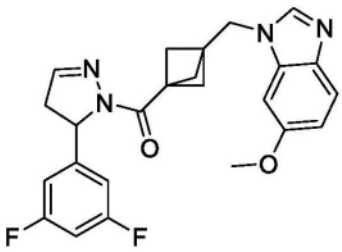
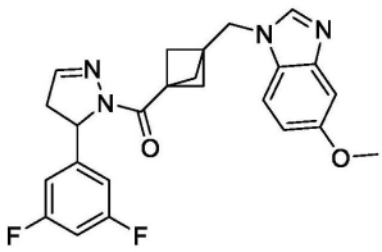
[0359] 

[0360] 

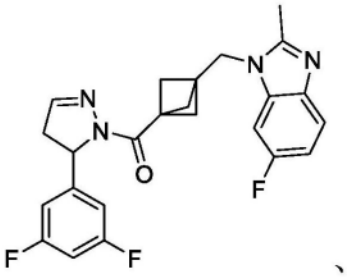
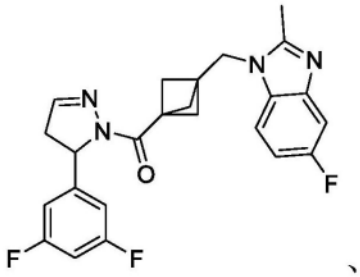
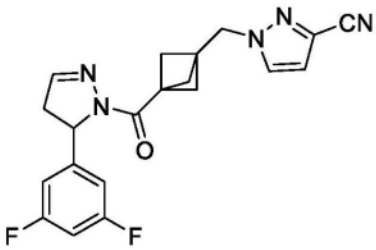
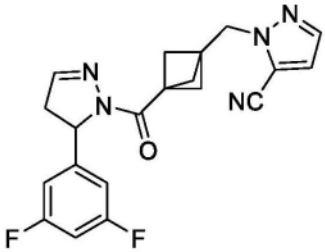
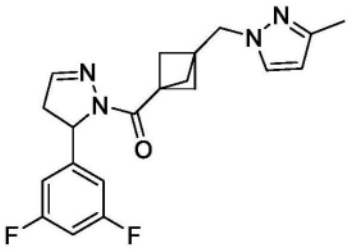
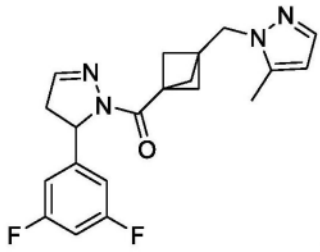

、

、

、

、

、

、

、

、

、

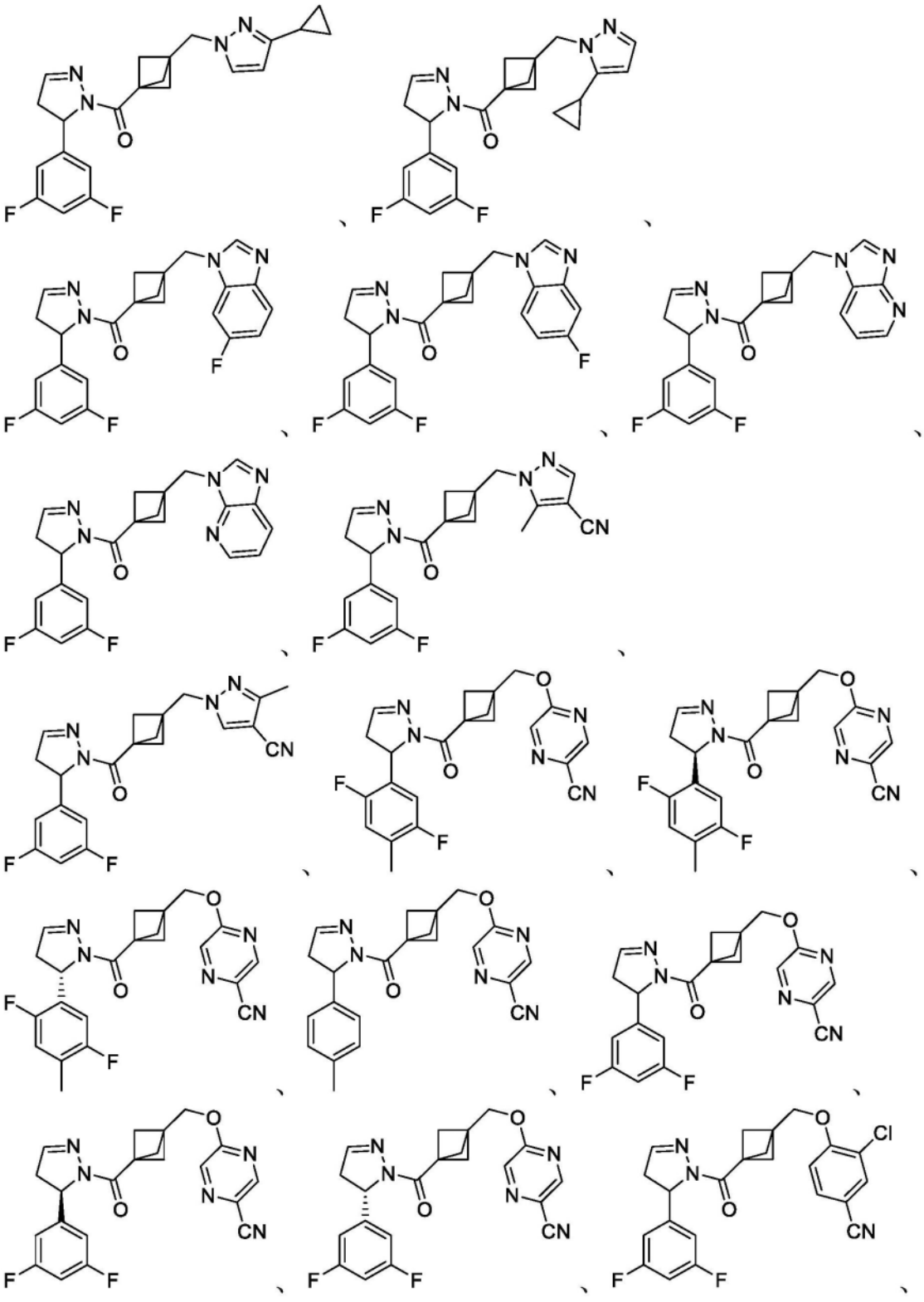
[0361]

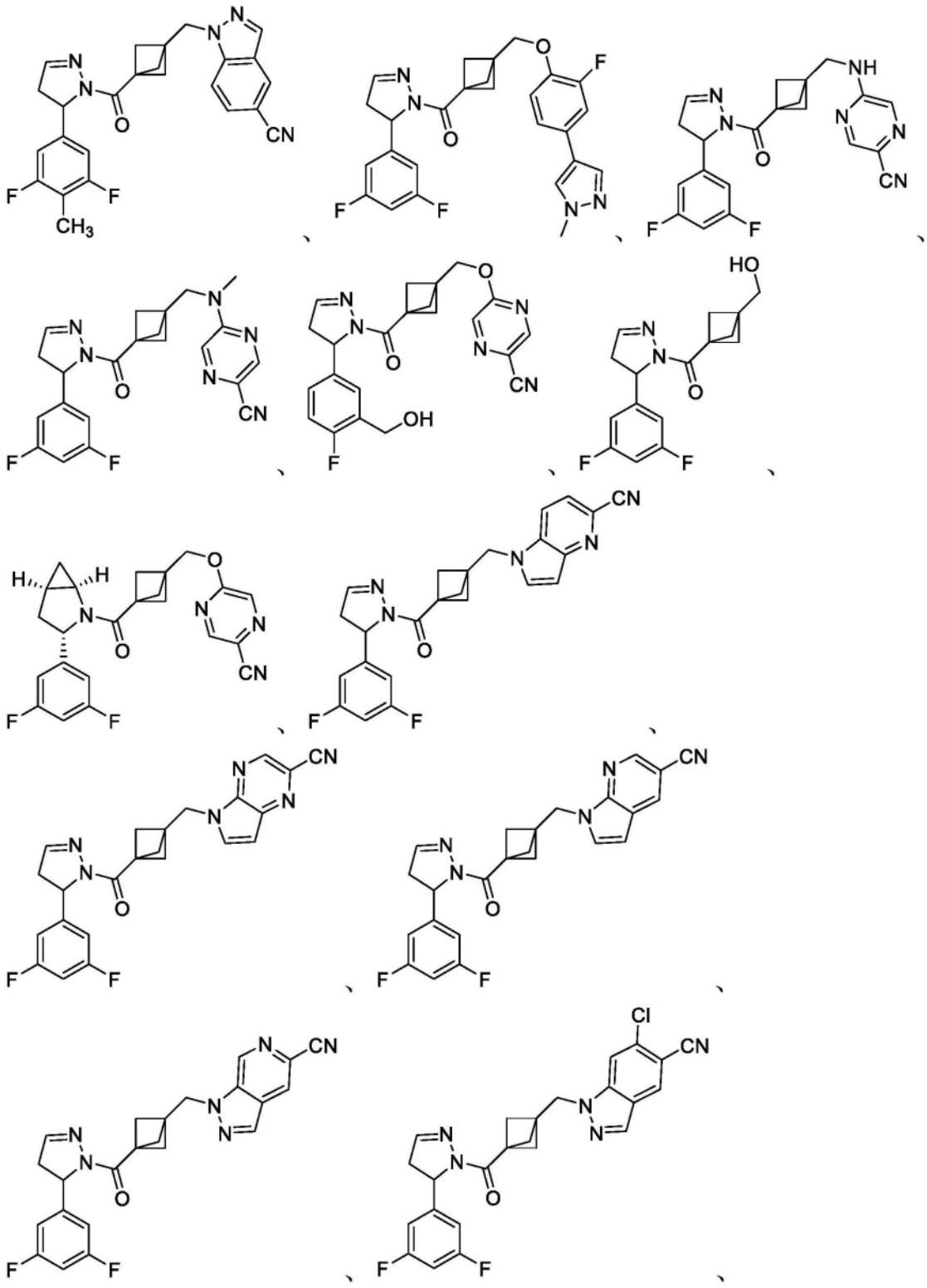

、

、

、

、

、

、

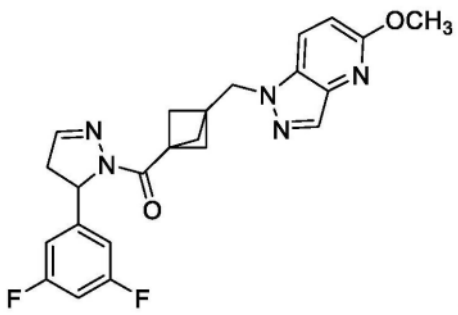
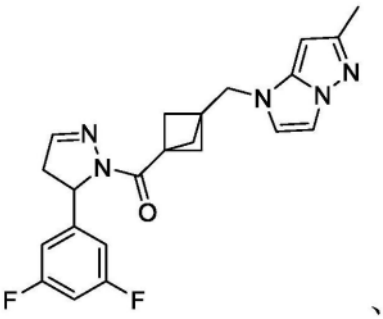
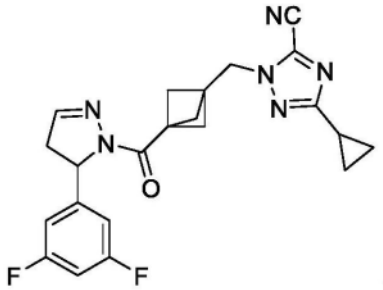
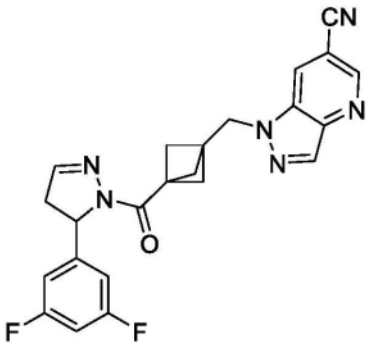
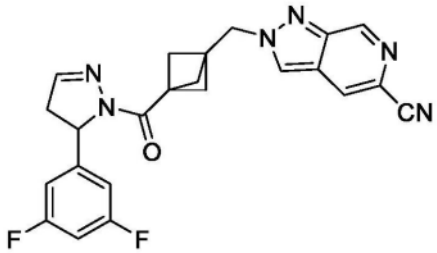
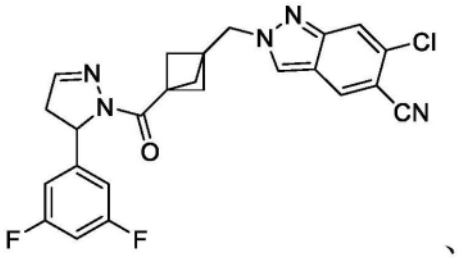
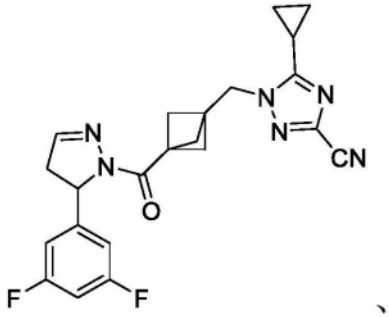
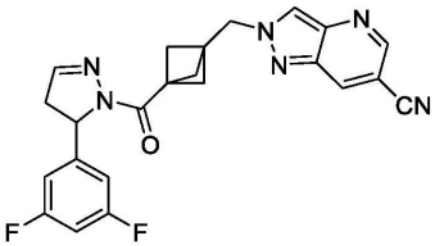
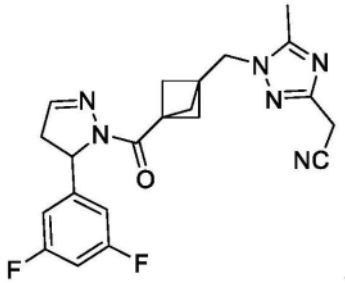
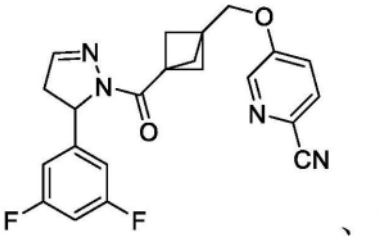
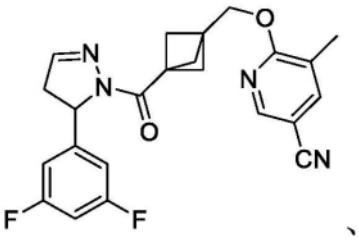

、

、

、

、

、

、

、

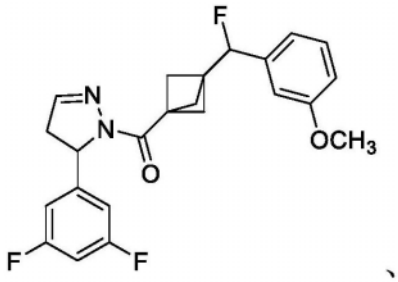
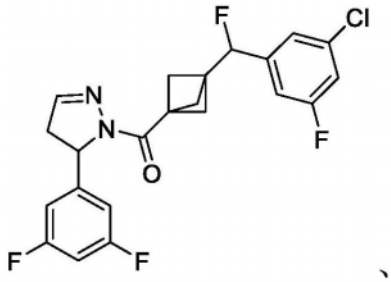
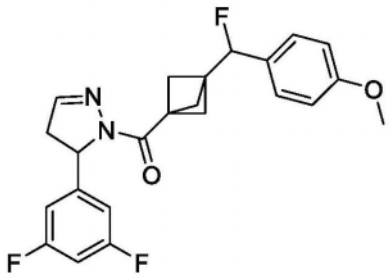
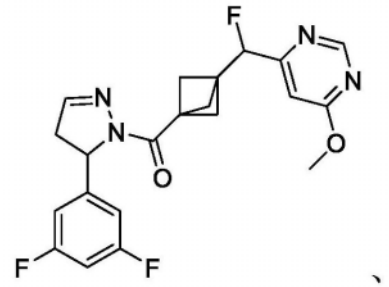
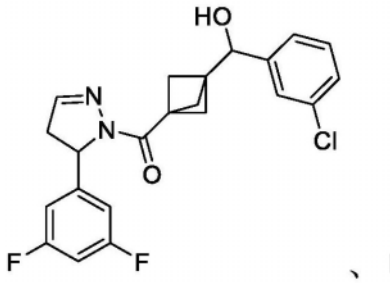
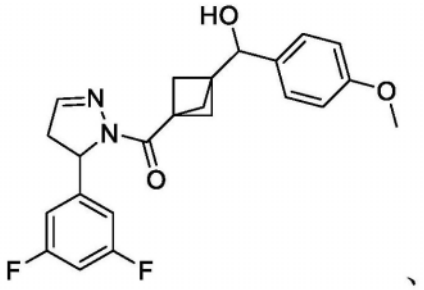
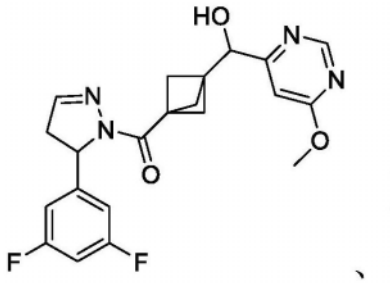
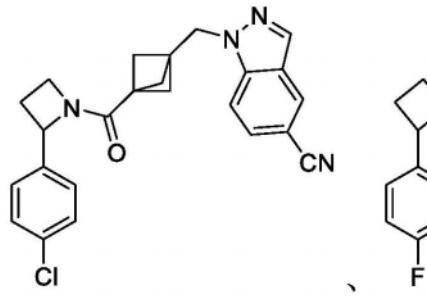
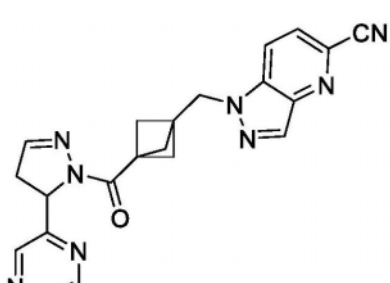
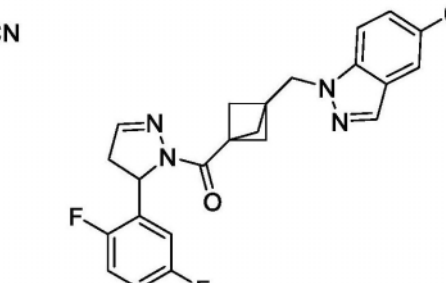
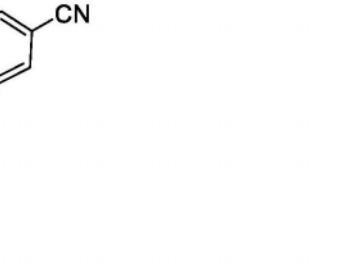
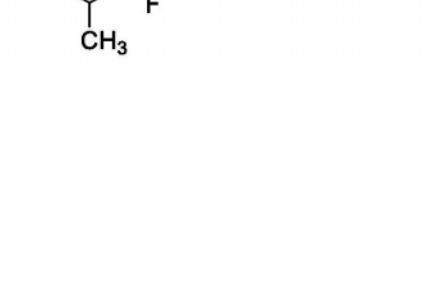
[0362]


、

、

、

、

、

、

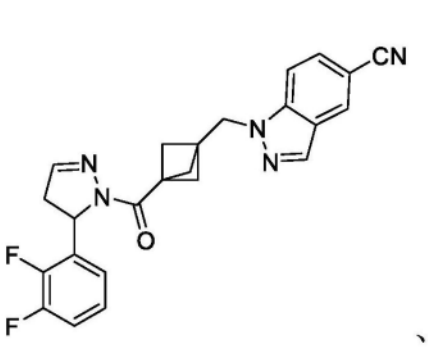
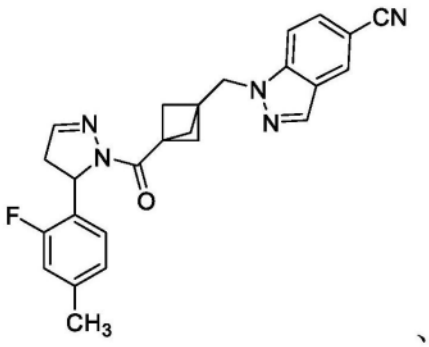
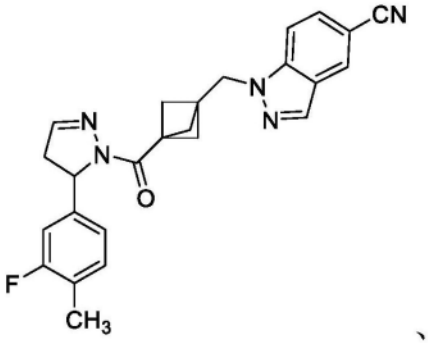
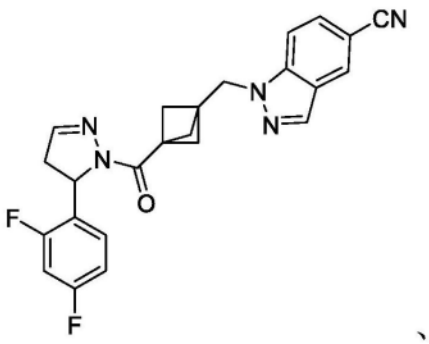
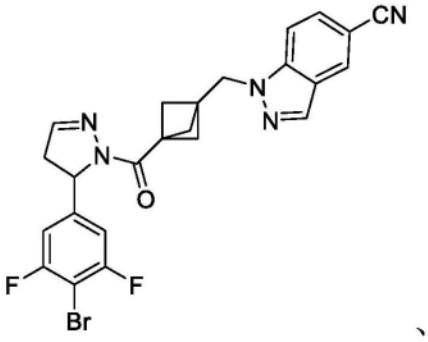
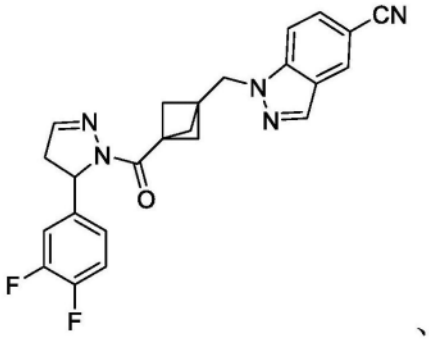
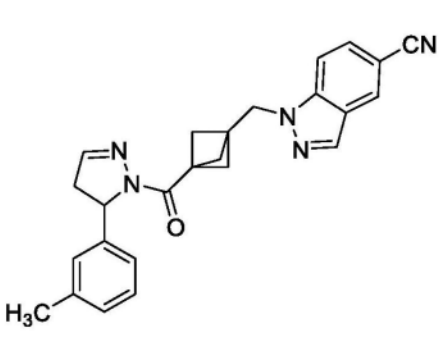
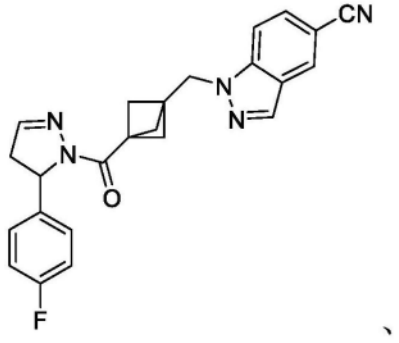
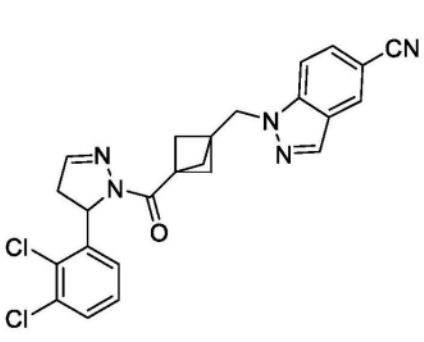
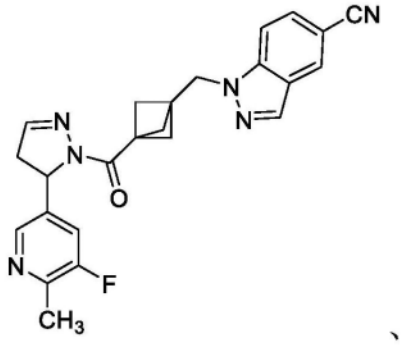
[0363] 

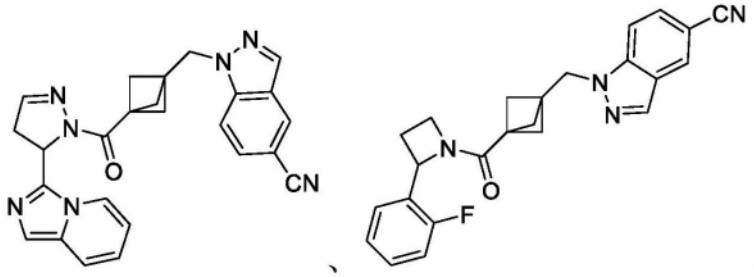
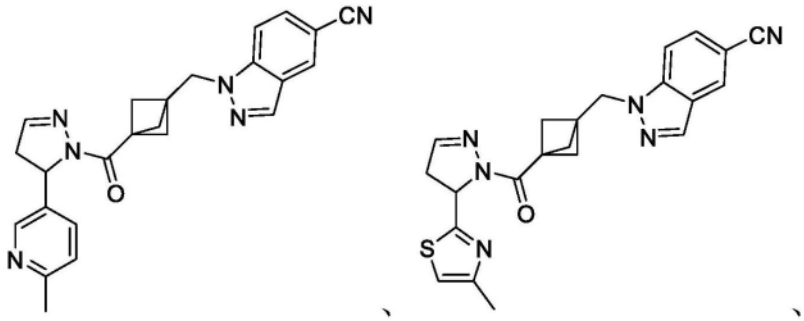
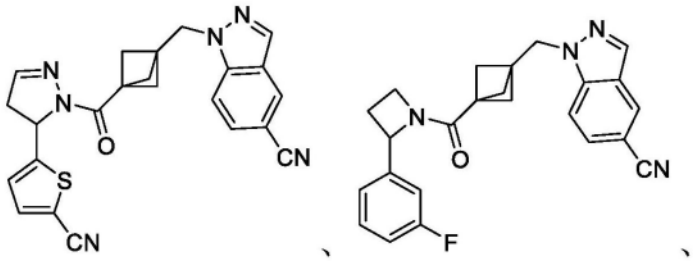
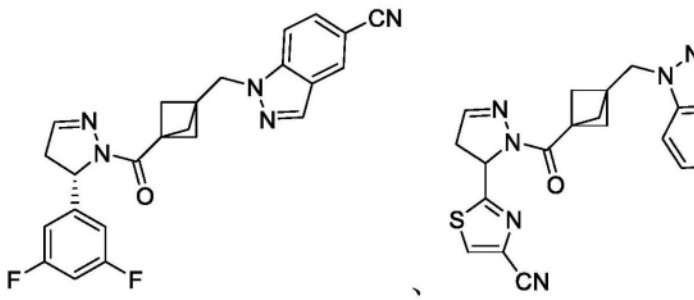
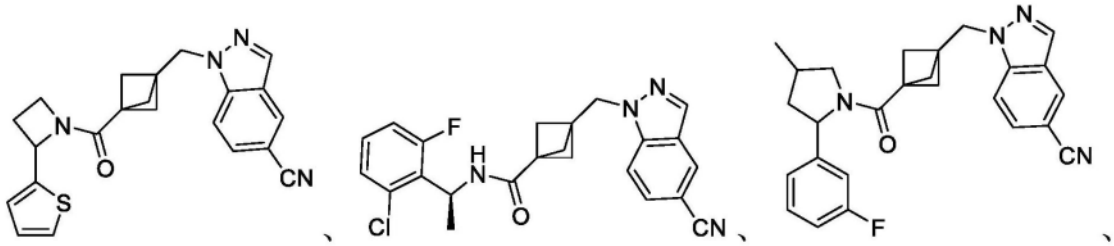
[0364] 

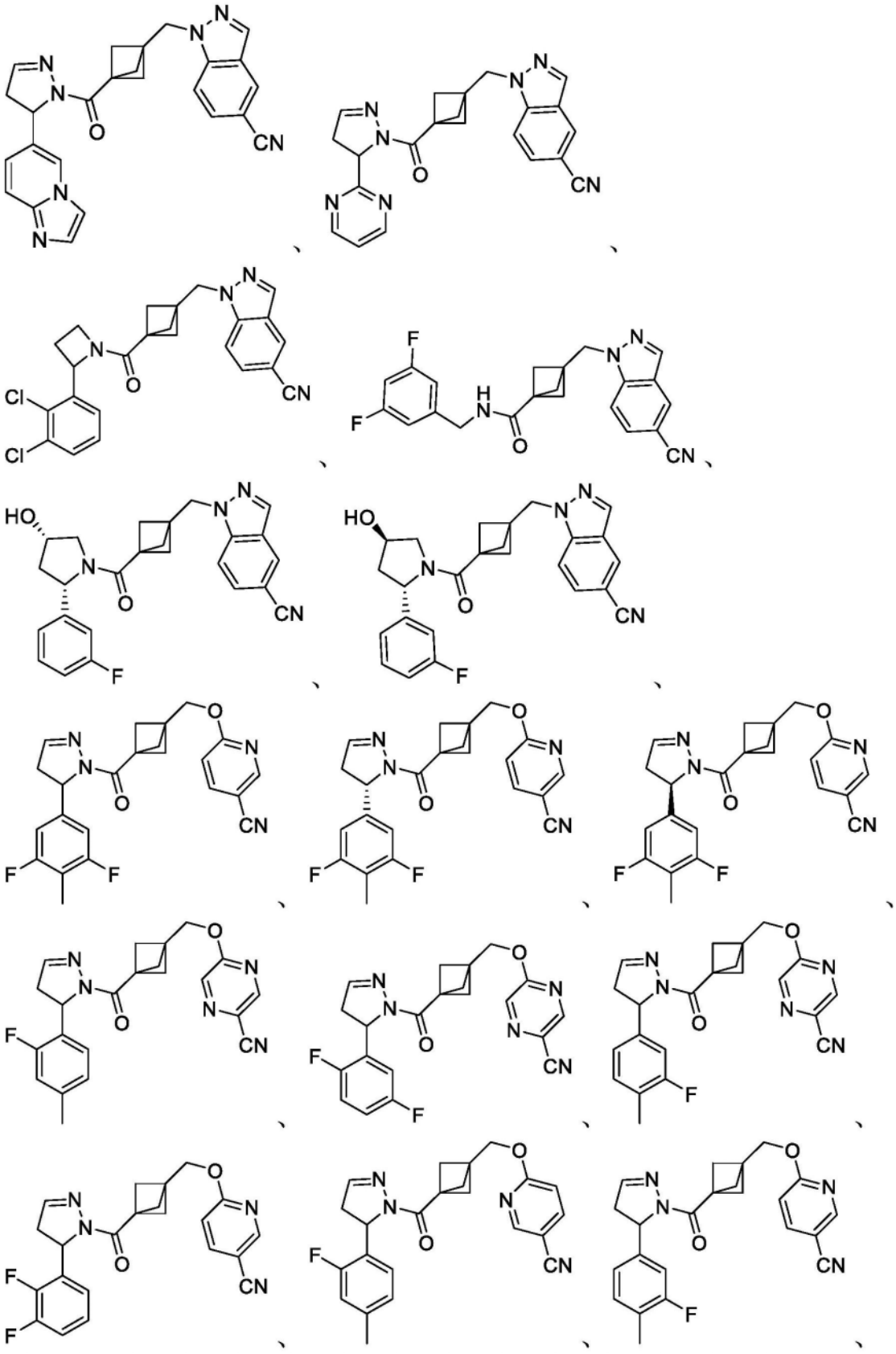
[0365]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、 、 、  、

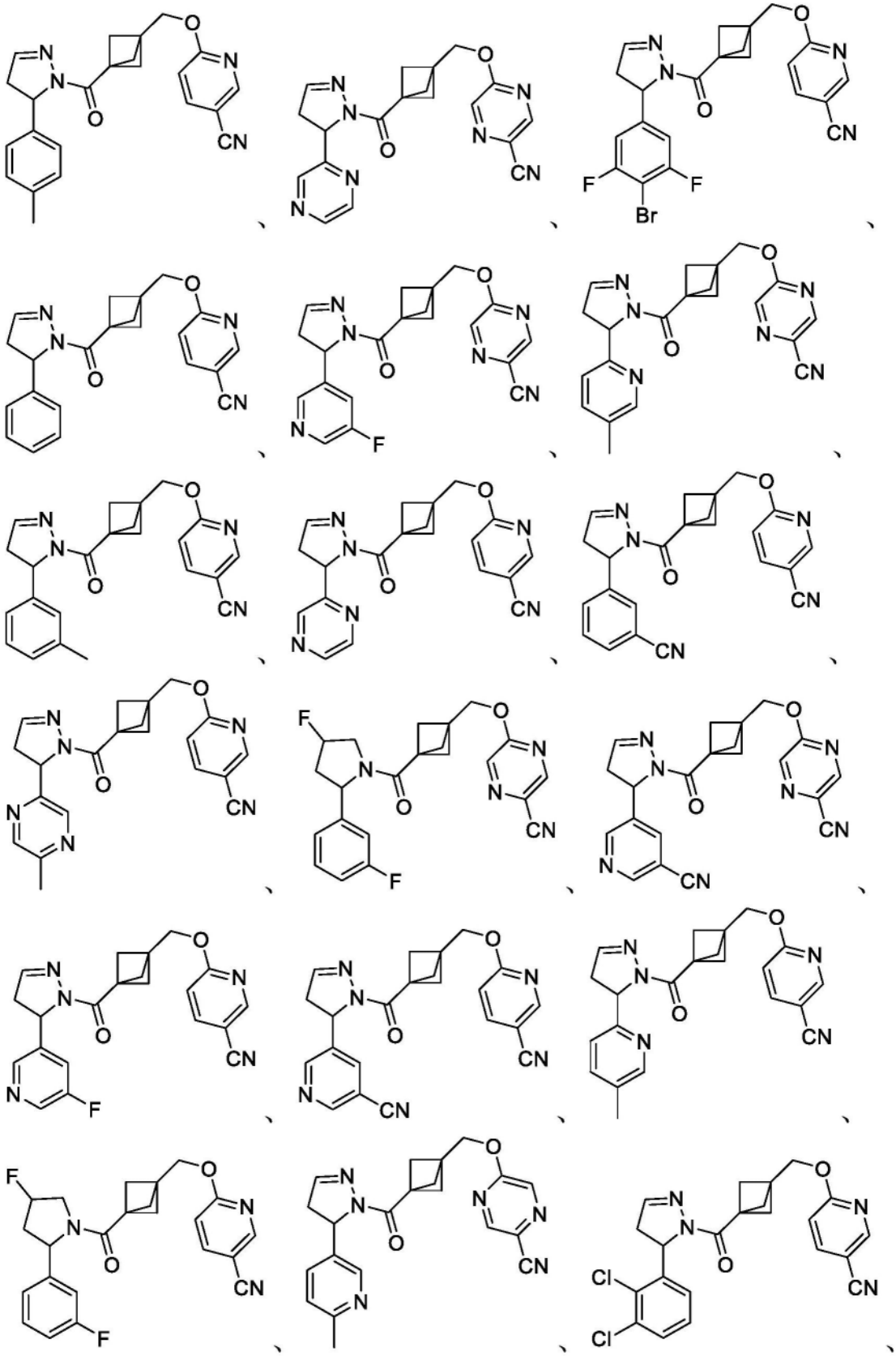
[0366]  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、

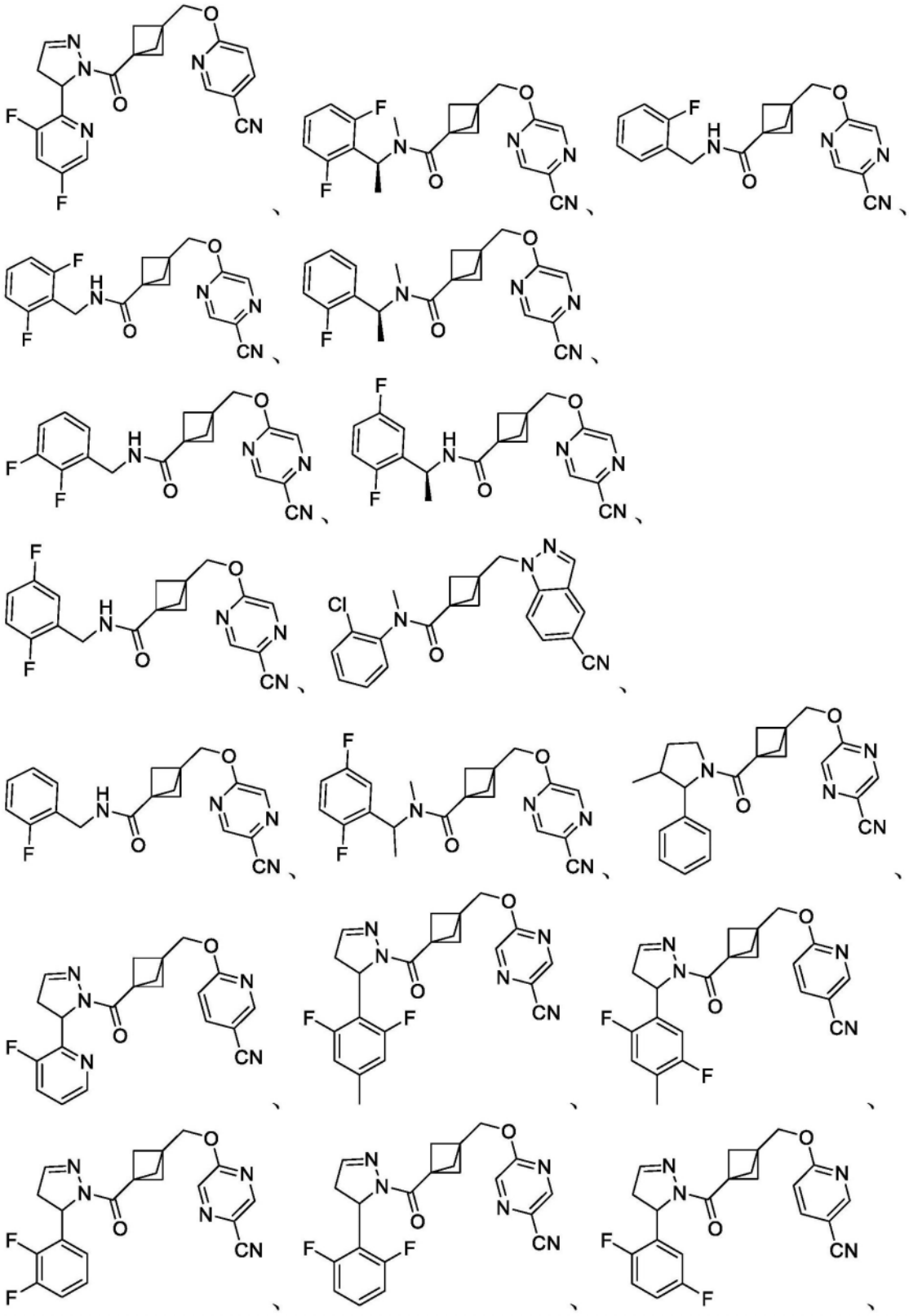
[0367]

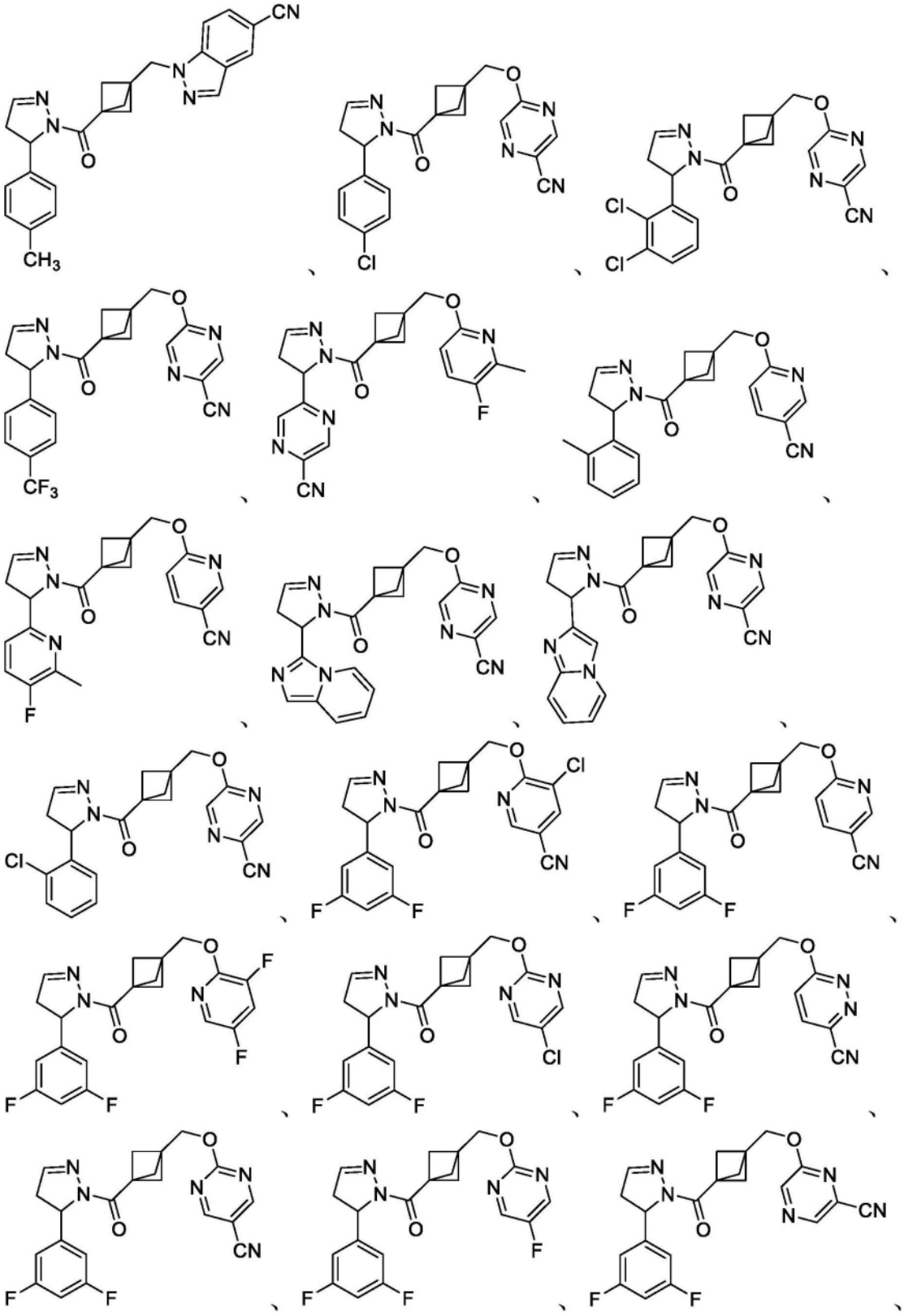











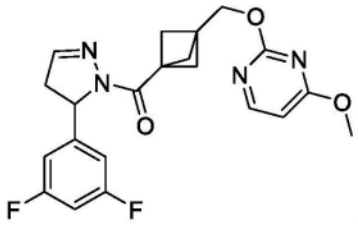
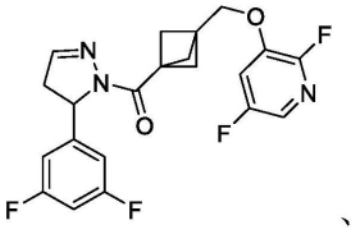
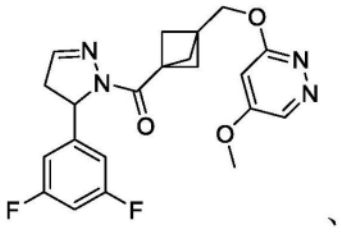
[0368]     

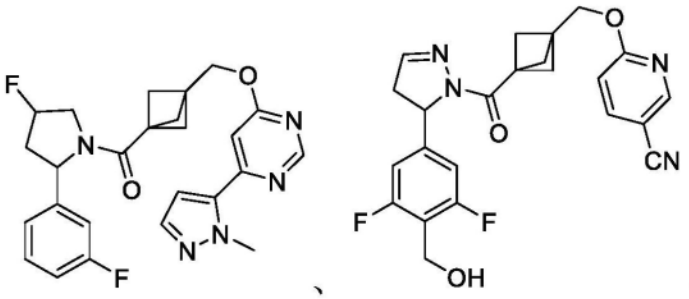
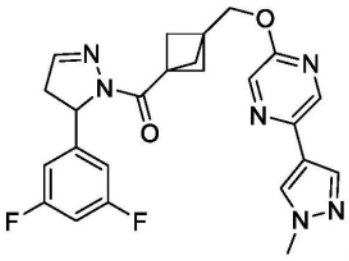
[0369] 

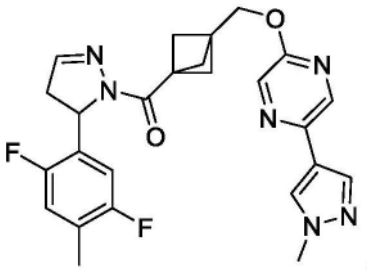
[0370] 

[0371] 

[0372] 

[0373]  、  、  、

[0374]  、、  和

[0375]  ，或其盐。

[0376] 还提供了其中可以将以上任何实施例与这些实施例中的任一个或多个组合的实施例，只要该组合不是互相排斥的。

[0377] 如本文所用的，当一个被定义为与另一个不同时，两个实施例是“互相排斥的”。例如，其中两个基团组合形成环烷基的实施例与其中一个基团是乙基而另一个基团是氢的实施例是互相排斥的。类似地，其中一个基团是CH_2的实施例与其中相同基团是NH的实施例是互相排斥的。

[0378] 还提供了选自本文披露的实例的化合物。

[0379] 还提供了抑制至少一种RIPK1功能的方法，这些方法包括使RIPK1与如本文所述的化合物接触的步骤。可以监测细胞表型、细胞增殖、RIPK1的活性、由活性RIPK1产生的生化输出的变化、RIPK1的表达或RIPK1与天然结合伴侣的结合。此类方法可以是疾病的治疗方式、生物学测定法、细胞测定法、生化测定法等。

[0380] 本文还提供了治疗RIPK1介导的疾病的方法，这些方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文披露的化合物或其盐。

[0381] 在某些实施例中，该疾病选自神经退行性障碍、炎性障碍和癌症。

[0382] 在某些实施例中，该疾病是癌症。在某些实施例中，该癌症通过促进对肿瘤的适当免疫反应来治疗。在某些实施例中，对肿瘤的适当免疫反应包括或导致以下中的一项或多项：

[0383] -细胞毒性T淋巴细胞和/或自然杀伤细胞的数量或活性或肿瘤浸润程度的增加；

[0384] -肿瘤微环境中M1巨噬细胞的数量或活性的增加和/或肿瘤微环境中M2巨噬细胞的数量或活性的降低；

[0385] -调节性T细胞的数量或活性的降低；以及

[0386] -髓源性抑制细胞的数量或活性的降低。

[0387] 本文还提供了用于用作药物的如本文所披露的化合物。

[0388] 本文还提供了如本文所披露的用作用于治疗RIPK1介导的疾病的药物的化合物。

[0389] 还提供了如本文所披露的化合物作为药物的用途。

[0390] 还提供了如本文所披露的化合物作为用于治疗RIPK1介导的疾病的药物的用途。

[0391] 还提供了用于在制造用于治疗RIPK1介导的疾病的药物中使用的如本文所披露的化合物。

[0392] 还提供了如本文所披露的化合物用于治疗RIPK1介导的疾病的用途。

[0393] 本文还提供了抑制RIPK1的方法,该方法包括使RIPK1与如本文所披露的化合物或其盐接触。

[0394] 本文还提供了一种在患者中实现效果的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的如本文披露的化合物或其盐,其中该效果选自认知增强。

[0395] 还提供了调节受试者中RIPK1介导的功能的方法,该方法包括施用治疗有效量的如本文所披露的化合物。

[0396] 还提供了药物组合物,该药物组合物包含如本文所披露的化合物以及药学上可接受的载体。

[0397] 在某些实施例中,将药物组合物配制为用于口服施用。

[0398] 在某些实施例中,口服药物组合物选自片剂和胶囊。

[0399] 定义

[0400] 如本文所用的,以下术语具有所指示的含义。

[0401] 当披露值范围以及使用符号"从n_1…至n_2"或"在n_1…与n_2之间"(其中n_1和n_2是数字)时,则除非另外说明,否则此符号旨在包括这些数字本身以及它们之间的范围。此范围可以是整的或在这些端值之间连续的并且包括这些端值。通过举例,范围"从2至6个碳"旨在包括两个、三个、四个、五个以及六个碳,因为碳以整数单位出现。通过举例,将范围"从1至3μM(微摩尔)"(其旨在包括1μM、3μM和介于两者之间的所有数)与有效数字的任何数字(例如,1.255μM、2.1μM、2.9999μM等)进行比较。

[0402] 如本文所用的,术语"约"旨在限定它所修饰的数值,表示此值在误差界限内可变。当未叙述具体误差界限(如图表或数据表中给出的平均值的标准差)时,术语"约"应理解为意指涵盖所叙述值的范围及还有通过四舍五入到该数字而被包括的范围,考虑到了有效数字。

[0403] 如本文单独或组合所用的,术语"酰基"是指连接到烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环或任何其他部分上的羰基,其中连接到羰基上的原子是碳。"乙酰基"基团是指-C(O)CH_3基团。"烷基羰基"或"烷酰基"基团是指通过羰基基团附接到母体分子部分上的烷基基团。此类基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基基团的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0404] 如本文单独或组合所用的,术语"烯基"是指具有一个或多个双键并含有从2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中,所述烯基将包含从2至6个碳原子。术语"亚烯基"是指附接在两个或多个位置处的碳-碳双键体系,诸如亚乙烯基[(-CH=CH-),(-C::C-)]。合适的烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另外说明,否则术语"烯基"可以包括"亚烯基"基团。

[0405] 如本文单独或组合所用的,术语"烷氧基"是指烷基醚基团,其中术语烷基是如下所定义的。合适的烷基醚基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0406] 如本文单独或组合所用的,术语"烷基"是指含有从1至20个碳原子的直链或支链

烷基基团。在某些实施例中,所述烷基将包含从1至10个碳原子。在另外的实施例中,所述烷基将包含从1至8个碳原子。烷基基团如本文限定的那样任选地被取代。烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。

[0407] 如本文单独或组合所用的,术语“亚烷基”是指连接在两个位置的直链饱和或不饱和烃,诸如亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)和亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)。“亚烷基”因此由选自-CH_2-和-CH=的单元组成。代表性亚烷基包括-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CH=CH-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-CH_2CH=CH-和-CH=CH-CH=CH-。亚烷基的特征可以在于链中的原子数;因此,代表性亚烷基分别具有1、2、2、3、3和4个原子。

[0408] 如本文单独或组合所用的,术语“烷基氨基”是指通过氨基基团附接到母体分子部分上的烷基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基化的或二烷基化的形成的基团,例如像N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等。

[0409] 如本文单独或组合所用的,术语“亚烷基”是指烯基基团,其中碳-碳双键的一个碳原子属于烯基基团所附接的部分。

[0410] 如本文单独或组合所用的,术语“烷硫基”是指烷基硫醚(R-S-)基团,其中术语烷基是如上所定义的,并且其中硫可以是单或双氧化的。适合的烷基硫醚基团的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲磺酰基、乙亚磺酰基等。

[0411] 如本文单独或组合所用的,术语“炔基”是指具有一个或多个三键并且含有从2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中,所述炔基包含从2至6个碳原子。在另外的实施例中,所述炔基包含从2至4个碳原子。术语“亚炔基”是指附接在两个位置处的碳-碳三键,如亚乙炔基(-C:::C-、-C≡C-)。炔基基团的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基等。除非另外说明,否则术语“炔基”可以包括“亚炔基”基团。

[0412] 如本文单独所用的,术语“酰氨基”和“氨甲酰基”是指如下所述通过羰基基团附接到母体分子部分上的氨基基团,反之亦然。如本文组合所用的,术语“酰氨基”和“氨基甲酰基”是指-C(O)NH-和-NHC(O)-中的任一个。如本文单独或组合所用的,术语“C-酰胺基”是指-C(O)N(RR')基团,其中R和R'是如本文所定义的或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义的。如本文单独或组合所用的,术语“N-酰胺基”是指RC(O)N(R')-基团,其中R和R'是如本文所定义的或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义的。如本文单独或组合所用的,术语“酰基氨基”包括通过氨基基团附接到母体部分上的酰基基团。“酰基氨基”基团的实例是乙酰基氨基(CH_3C(O)NH-)。

[0413] 如本文单独或组合所用的,术语“氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基、它们中的任一个可以本身任选地被取代。此外,R和R'可以结合形成杂环烷基、这两个基团中的任一者任选地被取代。

[0414] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基”意指含有一个、两个或三个环的碳环芳香族体系,其中此类多环环系被融合在一起。术语“芳基”包括芳香族基团,如苯基、萘基、蒽基和菲基。

[0415] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基烯基”或“芳烯基”是指通过烯基基团附接到

母体分子部分上的芳基基团。

[0416] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0417] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0418] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基炔基”或“芳炔基”是指通过炔基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0419] 如本文单独或组合使用的,术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基”或“芳酰基”是指衍生自经芳基取代的链烷羧酸的酰基基团,如苯甲酰基、萘甲酰基、苯乙酰基、3-苯基丙酰基(氢肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯氢肉桂酰基等。

[0420] 如本文单独或组合所用的,术语“芳氧基”是指通过氧基附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0421] 如本文单独或组合所用的,术语“苯并(benzo)”和“苯并(benz)”是指衍生自苯的二价基团C_6H_4=。实例包括苯并噻吩和苯并咪唑。

[0422] 如本文单独或组合使用的,术语“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸的酯(-NHCOO-),其可以从氮或酸端附接到母体分子部分上,并且其是如本文所定义地任选地被取代。

[0423] 如本文单独或组合所用的,术语“O-氨甲酰基”是指-OC(O)NRR’基团,其中R和R’是如本文所定义的。

[0424] 如本文单独或组合所用的,术语“N-氨甲酰基”是指ROC(O)NR’-基团,其中R和R’是如本文所定义的。

[0425] 如本文所用的,术语“羰基”当单独时包括甲酰基[-C(O)H],并且当组合时是-C(O)-基团。

[0426] 如本文所用的,术语“羧基(carboxyl)”或“羧基(carboxy)”是指-C(O)OH或对应的“羧酸根”阴离子,如在羧酸盐中。“O-羧基”基团是指RC(O)O-基团,其中R是如本文所定义的。“C-羧基”基团是指-C(O)OR基团,其中R是如本文所定义的。

[0427] 如本文单独或组合所用的,术语“氰基”是指-CN。

[0428] 如本文单独或组合所用的,术语“环烷基”或替代性地“碳环”是指饱和的或部分饱和的单环的、二环的或三环的烷基基团,其中每个环部分含有从3至12个碳原子环成员,并且其可以任选地是如本文所定义的那样任选地被取代的苯并稠合环系。在某些实施例中,所述环烷基将包含从5至7个碳原子。在某些实施例中,所述环烷基将包含螺环环系。此类环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、茚满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基等。如本文所用的,“二环的”和“三环的”旨在包括两个稠合的环系,诸如十氢萘、八氢萘以及多环的(多中心的)饱和的或部分不饱和的类型。后一种类型的异构体一般以二环[1.1.1]戊烷、樟脑、金刚烷和二环[3.2.1]辛烷为例。

[0429] 如本文单独或组合所用的,术语“酯”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的羧基基团。

[0430] 如本文单独或组合所用的,术语“醚”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的氧基基团。

[0431] 如本文单独或组合所用的,术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0432] 如本文单独或组合所用的,术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子附接到母体分子部分上的卤代烷基基团。

[0433] 如本文单独或组合所用的,术语“卤代烷基”是指具有如上所定义的含义的烷基基团,其中一个或多个氢被卤素代替。确切地包括单卤代烷基、双卤代烷基和多卤代烷基基团。举一个例子,单卤代烷基基团可以在该基团内具有碘、溴、氯或氟原子。双卤代和多卤代烷基基团可以具有两个或更多个相同的卤原子或具有不同的卤代基团的组合。卤代烷基基团的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”是指附接在两个或更多个位置的卤代烷基基团。实例包括氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF_2-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0434] 如本文单独或组合使用的,术语“杂烷基”是指稳定的直链烃基或支链烃基、或其组合,其为完全饱和的或含有从1至3个不饱和度,其由所述数量的碳原子和一、二或三个选自N、O和S的杂原子组成,并且其中可以将N和S原子任选地氧化并且可以将N杂原子任选地季铵化。一个或多个杂原子可以位于杂烷基基团的任意内部位置。多达两个杂原子可以是连续的,例如像-CH_2-NH-OCH_3。

[0435] 如本文单独或组合所用的,术语“杂亚烷基”是指其中有一种或两种以下情况的亚烷基:(a)一个或多个-CH_2-基团被-NH-基团取代,和/或(b)一个或多个-CH=基团被-N=基团取代。代表性杂亚烷基包括-CH_2NH-、-CH=NH-、-$NHCH_2CH_2$-、-CH_2NHCH_2-、-NHCH=CH-、-$NHCH_2CH_2CH_2$-、-CH=CH-N=CH和-CH=CH-CH=N-。与亚烷基一样,杂亚烷基的特征可以在于链中的原子数;因此,代表性亚烷基分别具有2、2、3、3、3、4、4和4个原子。

[0436] 如本文单独或组合所用的,术语“杂芳基”是指3元至15元不饱和的杂单环,或稠合的单环、二环或三环环系,其中这些稠环中的至少一个为芳香族的,该“杂芳基”含有至少一个选自N、O和S的原子。在某些实施例中,所述杂芳基将包含从1至4个碳原子作为环成员。在另外的实施例中,所述杂芳基将包含从1至2个杂原子作为环成员。在某些实施例中,所述杂芳基将包含从5至7个原子。该术语还包括稠合的多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基基团的实例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吲唑基、苯并三唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性三环杂环基团包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吖啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0437] 如本文单独或组合所用的,术语“杂环烷基”和可互换地“杂环”每个是指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和、部分不饱和的、或完全不饱和(但非芳香族)的单环、二环、或三环杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧和硫。在某些实施例中,所述杂环烷基将包含螺环环系。在某些实施例中,所述杂环烷基将包含从1至4个杂原子作为环成员。在另外的实施例中,所述杂环烷基将包含从1至2个杂原子作为环成员。在某些实施例

中,所述杂环烷基将在每个环中包含从3至8个环成员。在另外的实施例中,所述杂环烷基将在每个环中包含从3至7个环成员。在又另外的实施例中,所述杂环烷基将在每个环中包含从5至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包括砜、亚砜、具有叔氮环成员的N-氧化物以及碳环稠合环系和苯并稠合环系;另外,这两个术语还包括如下体系,其中杂环与如本文所定义的芳基基团或另外的杂环基团稠合。杂环基团的实例包括吖丙啶基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、二氢异吲哚基、二氢异喹啉基、二氢噌啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吲哚基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异二氢吲哚基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非明确地禁止,否则任选地对杂环基团进行取代。

[0438] 如本文单独或组合所用的,术语“肼基”是指由单键连接的两个氨基基团,即-N-N-。

[0439] 如本文单独或组合所用的,术语“羟基”是指-OH。

[0440] 如本文单独或组合所用的,术语“羟烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分上的羟基基团。

[0441] 如本文单独或组合所用的,术语“亚氨基”是指=N-。

[0442] 如本文单独或组合所用的,术语“亚氨基羟基”是指=N(OH)和=N-O-。

[0443] 短语“在主链中”是指起始于某基团与具有本文披露的任一式的化合物的附接点处的碳原子的最长连续链或相邻链。

[0444] 术语“异氰酸基”是指-NCO基团。

[0445] 术语“异硫氰酸基”是指-NCS基团。

[0446] 短语“原子的线性链”是指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长直链。

[0447] 如本文单独或组合所用的,在没有另外明确定义的情况下,术语“低级”意指含有从1至6个碳原子,并且包括6个碳原子(即,C_1-C_6烷基)。

[0448] 如本文单独或组合使用的,术语“低级芳基”意指苯基或萘基、其任一者如所提供地任选地被取代。

[0449] 如本文单独或组合所用的,术语“低级杂芳基”意指1)包含五个或六个环成员的单环杂芳基、其中一个至四个所述成员可以是选自N、O和S的杂原子,或2)二环杂芳基、其中每个稠合环包含五个或六个环成员,在它们之间包含一至四个选自N、O和S的杂原子。

[0450] 如本文单独或组合所用的,术语“低级环烷基”意指具有三至六个环成员的单环环烷基(即,C_3-C_6环烷基)。低级环烷基可以是不饱和的。低级环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环已基。

[0451] 如本文单独或组合所用的,术语“低级杂环烷基”意指具有三至六个环成员的单环杂环烷基,其中一至四个可以是选自N、O和S的杂原子(即,C_3-C_6杂环烷基)。低级杂环烷基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。低级杂环烷基可以是不饱和的。

[0452] 如本文单独或组合所用的,术语“低级氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自氢和低级烷基,它们中的任一个被任选地取代。

[0453] 如本文单独或组合所用的,术语“巯基”是指RS-基团,其中R是如本文所定义的。

[0454] 如本文单独或组合所用的,术语“硝基”是指-NO_2。

[0455] 如本文单独或组合所用的,术语“氧基”或“氧杂”是指-O-。

[0456] 如本文单独或组合所用的,术语“氧代”是指=O。

[0457] 术语“全卤代烷氧基”是指烷氧基基团,其中所有的氢原子都被卤素原子代替。

[0458] 如本文单独或组合所用的,术语“全卤代烷基”是指烷基基团,其中所有的氢原子都被卤素原子代替。

[0459] 术语“螺环环系”是指包含两个环使得单个原子是这两个环共用的多环环系。

[0460] 如本文单独或组合所用的,术语“磺酸酯”、“磺酸(sulfonic acid和sulfonic)”是指-SO_3H基团并且以盐形式使用其作为磺酸的阴离子。

[0461] 如本文单独或组合所用的,术语“硫烷基”是指-S-。

[0462] 如本文单独或组合所用的,术语“亚磺酰基”是指

[0463] -S(O)-。

[0464] 如本文单独或组合所用的,术语“磺酰基”是指-$S(O)_2$-。

[0465] 术语“N-磺酰胺基”是指$RS(=O)_2NR'$-基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0466] 术语“S-磺酰胺基”是指-$S(=O)_2NRR'$基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0467] 如本文单独或组合所用的,术语“硫杂”和“硫代”是指-S-基团或醚,其中氧被硫代替。硫代基团的被氧化的衍生物(即亚磺酰基和磺酰基)被包括在硫杂和硫代的定义中。

[0468] 如本文单独或组合所用的,术语“硫醇”是指-SH基团。

[0469] 如本文所用的,术语“硫代羰基”当单独时包括硫代甲酰基-C(S)H,并且当组合时是-C(S)-基团。

[0470] 术语“N-硫代氨基甲酰基”是指$ROC(S)NR'$-基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0471] 术语“O-硫代氨基甲酰基”是指-$OC(S)NRR'$,其中R和R'是如本文所定义的。

[0472] 术语“硫氰酸根”是指-CNS基团。

[0473] 术语“三卤代甲磺酰胺基”是指$X_3CS(O)_2NR$-基团,其中X是卤素,并且R是如本文所定义的。

[0474] 术语“三卤代甲磺酰基”是指$X_3CS(O)_2$-基团,其中X是卤素。

[0475] 术语“三卤代甲氧基”是指X_3CO-基团,其中X是卤素。

[0476] 如本文单独或组合所用的,术语“三取代的甲硅烷基”是指在其三个自由价处被本文在取代的氨基的定义下所列出的基团取代的有机硅基团。实例包括三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0477] 本文的任何定义可以与任何其他定义结合使用以描述复合结构基团。按照惯例,任何此类定义的尾随元素是附接到母体部分上的元素。例如,复合基团烷基酰胺基表示通过酰胺基基团附接到母体分子上的烷基基团,并且术语烷氧基烷基表示通过烷基基团附接到母体分子上的烷氧基基团。

[0478] 当基团被定义为“无”时,意指所述基团是不存在的。

[0479] 术语“任选地被取代的”意指前述基团可以被取代或不被取代。当被取代时,“任选地被取代的”基团的取代基可包括但不限于独立地选自以下基团或具体指定的一组基团(单独或组合)的一个或多个取代基:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰

氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级甲酰胺基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰胺基、硝基、硫醇、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磺酸根、磺酸、三取代的甲硅烷基、N_3、SH、SCH_3、C(O)CH_3、CO_2CH_3、CO_2H、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级脲。在结构上可行的情况下,可以将两个取代基连接在一起以形成由零至三个杂原子组成的稠合的五元、六元或七元碳环或杂环,例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。任选取代的基团可以是未取代的(例如-CH_2CH_3)、完全取代的(例如-CF_2CF_3)、单取代的(例如-CH_2CH_2F)或以完全取代与单取代之间的任意水平取代(例如-CH_2CF_3)。在叙述取代基而未定性为取代的情况下,涵盖取代形式和未取代形式两者。在取代基被定性为"取代的"情况下,尤其意指取代形式。另外,至具体部分的不同组的任选取代基可以按需进行定义;在这些情况下,任选的取代将是如所定义的,通常紧跟在短语"任选地被取代"之后。

[0480] 除非另有定义,否则术语R或术语R'(独自出现并且没有数字指定的情况下)是指选自以下的部分:氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基以及杂环烷基,这些基团中的任何基团任选地被取代。此类R和R'基团应理解为如本文所定义的那样任选地被取代。无论R基团是否具有数字指定,应当理解的是,每个R基团(包括R、R'和R^n,其中n=(1、2、3、…n))、每个取代基和每个术语就从组的选择而论是独立于所有其他的。如果任何变量、取代基或术语(例如,芳基、杂环、R等)在某式或通用结构中出现不止一次,则在每次出现时其定义应当独立于在每次其他出现时的定义。本领域的技术人员将进一步认识到,某些基团可以附接到母体分子上或可以在从如所写的任一端的元件的链中占据位置。例如,如-C(O)N(R)-的不对称基团可以在碳或氮处附接至母体部分。

[0481] 不对称中心存在于本文披露的化合物中。这些中心由符号"R"或"S"指定,具体取决于手性碳原子周围的取代基的构型。应当理解,本发明涵盖所有立体化学异构体形式,包括非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式,连同d-异构体和l-异构体,以及它们的混合物。化合物的单独立体异构体可以从可商购的含有手性中心的起始材料合成制备,或通过制备对映异构体的产物的混合物随后分离,如转化为非对映异构体的混合物随后分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体,或本领域已知的任何其他适当的方法来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购的,或可以通过本领域已知的技术进行制备并拆分。另外,本文披露的化合物可以作为几何异构体存在。本发明包括所有顺式、反式、同式、逆式、异侧(E)和同侧(Z)异构体,以及它们的适当混合物。另外,化合物可以作为互变异构体存在;本发明提供了所有互变异构的异构体。另外,本文披露的化合物可以按非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。通常,认为溶剂化形式等效于非溶剂化形式。

[0482] 当通过键连接的原子被认为是较大子结构的部分时,术语"键"是指在两个原子或两个部分之间的共价键。除非另外说明,否则键可以是单键、双键或三键。在分子图中,在两个原子之间的虚线指示另外的键在该位置可以存在或不存在。

[0483] 如本文所用的,术语"疾病"旨在通常与术语"障碍"、"综合征"和"病症"(如在医学病症中)同义并且可以与这些术语互换使用,因为所有这些都反映了人体或动物体的或其部位之一的损害了正常功能的异常情况,典型地表现为区别的体征和症状,并且使人或动物有减少的寿命期限或降低的生活质量。

[0484] 如本文使用的,“认知障碍”是指精神健康障碍,其中认知功能丧失是主要症状,并且其主要影响学习、记忆、感知和/或解决问题。认知障碍包括健忘症、痴呆和谵妄。原因可能包括对脑的记忆部分的损伤,无论是来自创伤还是化学疗法的损伤。

[0485] 术语“组合疗法”意指施用两种或更多种治疗剂来治疗本披露内容中所述的治疗的病症或障碍。这种施用涵盖以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,如在具有固定比率活性成分的单个胶囊中或者在针对每种活性成分的多个分开的胶囊中。此外,这种施用还涵盖以顺序方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将在治疗本文所述的病症或障碍中提供药物组合的有益作用。

[0486] 本文使用的“RIPK1结合剂”是指显示出对RIPK1的不超过约100μM且更典型地不超过约50μM的(如总体上在本文所述的RIPK1结合测定法中所测量的)K_d的化合物。RIPK1结合测定法测量化合物与RIPK1活性位点结合的K_d(解离常数)。已经发现本文披露的某些化合物与RIPK1结合。在某些实施例中,化合物将显示出对RIPK1的不超过约10μM的K_d;在另外的实施例中,化合物将显示出对RIPK1的不超过约1μM的K_d;在又另外的实施例中,化合物将显示出对RIPK1的不超过约0.1μM的K_d;在又另外的实施例中,化合物将显示出对RIPK1的不超过约10nM的K_d,如在本文所述的RIPK1测定法中所测量的。

[0487] 短语“治疗有效”旨在限制在疾病或障碍的治疗中或对临床终点产生效果使用的活性成分的量。

[0488] 术语“治疗上可接受的”是指适用于与患者组织接触而不产生过度毒性、刺激和过敏反应的化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等),这些化合物与合理受益/风险比相称,且对于其预定用途是有效的。

[0489] 如本文所使用的,提及“治疗”患者旨在包括预防。治疗也可以是自然地抢占先机,即,它可以包括疾病的预防。疾病的预防可以涉及完全免受疾病,例如像在预防病原体感染的情况下,或可以涉及疾病进展的预防。例如,疾病的预防可以不意指完全圈定任何水平的与疾病相关的任何效果,而是可以将疾病的症状预防至临床上显著的或可检测的水平。疾病的预防也可以意指预防疾病进展至疾病的更晚阶段。

[0490] 术语“患者”通常与术语“受试者”同义,并且包括所有哺乳动物,包括人。患者的实例包括人、牲畜(如牛、山羊、绵羊、猪和兔)和宠物(如狗、猫、兔和马)。优选地,患者是人。

[0491] 术语“前药”是指在体内变得更具活性的化合物。本文披露的某些化合物也可以作为前药存在,如Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism:Chemistry,Biochemistry,and Enzymology[药物和前药代谢中的水解:化学、生物化学和酶学],Testa、Bernard和Mayer,Joachim M.瑞士苏黎世威利-VHCA出版社(Wiley-VHCA,Zurich,Switzerland)2003)中所述。本文所述化合物的前药是以下化合物的结构改良型:该化合物在生理条件下容易进行化学变化来提供该化合物。另外,在离体环境中,通过化学方法或生化方法可以将前药转变成该化合物。例如,当前药置于经皮贴片贮器内部时用合适的酶试剂或化学试剂可以将前药缓慢地转变成化合物。因为在一些情况下前药可以比化合物或母体药物更容易施用,所以它们经常是有用的。例如,它们可以是通过口服施用而生物可利用的,而母体药物却不行。前药还可以在药物组合物中具有改进的优于母体药物的溶解性。本领域已知多种前药衍生物,如依赖于前药的水解切割或氧化激活的那些。前药的实例是(但不限于)作为酯(该“前药”)施用的化合物,但是然后代谢水解为羧酸,即活性实体。另外的

实例包括化合物的肽基衍生物。

[0492] 盐和多晶型物

[0493] 本文披露的化合物可以作为治疗学上可接受的盐存在。本发明包括以上以盐形式列出的化合物,该盐形式包括酸加成盐。合适的盐包括与有机酸或无机酸形成的那些。此类酸加成盐通常是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐中的盐可以用于制备和纯化所讨论的化合物。也可以形成碱加成盐,并且是药学上可接受的。有关盐的制备和选择的更完整讨论,参阅Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use[药用盐:特性、选择与用途](Stahl,P.Heinrich.瑞士苏黎世威利-VCHA出版社(Wiley-VCHA,Zurich,Switzerland),2002)。

[0494] 如本文所用的,术语"治疗学上可接受的盐"表示本文披露的化合物的盐或两性离子形式,其是水溶性的或油溶性的或可分散的并且是如本文所定义的治疗学上可接受的。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化期间制备,或是通过游离碱形式的适当的化合物与合适的酸反应分开地制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate,besylate)、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸盐、均苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐(para-toluenesulfonate,p-tosylate)和十一烷酸盐。另外,可以将本文披露的化合物中的碱性基团用甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯;癸基、月桂基、豆蔻基和甾醇基的氯化物、溴化物和碘化物;以及苯甲基和苯乙基的溴化物进行季铵化。可以采用以形成治疗上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)以及有机酸(如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸)。盐还可以通过这些化合物与碱金属或碱土离子的配位形成。因此,本发明设想了本文所披露化合物的钠盐、钾盐、镁盐和钙盐等。

[0495] 碱加成盐可以在化合物的最后分离和纯化期间制备,通过将羧基基团与合适的碱如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应,或者与氨或有机伯、仲或叔胺反应。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝,以及无毒季胺阳离子如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羟甲胺和N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0496] 虽然本发明的化合物可能作为原始化学物质施用,它们还可能作为药物配制品来提供。因此,本文提供了药物配制品,这些药物配制品包含本文披露的某些化合物中的一种或多种,或者其一种或多种药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂化物,以及一种或多种其药学上可接受的载体和任选地一种或多种其他治疗成分。这种或这些载体必须在与配制品的其他成分相容且对于其接受者无害的意义上是"可接受的"。适当的配制品取决于所选

择的施用途径。任何熟知的技术、载体和赋形剂均可以在适合时并且如本领域已知的那样使用。本文披露的药物组合物可以用本领域已知的任何方式制造，例如通过常规的混合、溶解、造粒、造糖衣丸、磨细、乳化、包囊、包埋或压片方法。

[0497] 配制品

[0498] 配制品包括适于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)、腹膜内、经粘膜、经皮、直肠和局部(包括皮肤、经颊、舌下和眼内)施用的那些，但最适合的途径可以取决于例如接受者的病症和障碍。配制品可以方便地以单位剂型呈现，并且可以通过配药学领域熟知的任何方法来制备。典型地，这些方法包括使本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、前药或溶剂化物(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载剂相结合的步骤。通常，配制品通过以下方式制备：均匀且密切地使活性成分与液体载体或细粉碎的固体载体或与这两者混合，并且然后如果需要的话，使产物成形为所希望的配制品。

[0499] 适合用于口服施用的本文披露的化合物的配制品可以离散单元呈现，如各自含有预定量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂；以粉末或颗粒呈现；以水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液呈现；或以水包油液体乳液或油包水液体乳液呈现。活性成分也可以大丸剂、药糖剂或糊剂呈现。

[0500] 可以口服使用的药物制剂包括片剂、由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊，以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封的软胶囊。可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制造片剂。可以通过在合适的机器中压制处于自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备压制片，该活性成分任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕，并且可以被配制成实现其中的活性成分的缓慢或受控释放。所有用于口服施用的配制品应以适合于这种施用的剂量使用。推入配合式胶囊可以含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选地稳定剂配混的活性成分。在软胶囊中，可以将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外，可以添加稳定剂。糖衣丸的芯具有合适的包衣。出于这个目的，可使用浓缩的糖溶液，这些糖溶液可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液，以及多种合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中，以用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0501] 化合物可以被配制为用于通过注射(例如通过推注或连续输注)进行肠胃外施用。用于注射的配制品可以以单位剂型而存在，例如在添加有防腐剂的安瓿中或在多剂量容器中。组合物可采取此类形式，诸如在油性或水性运载体中的悬浮液、溶液或乳液，并且可含有配制试剂，诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。配制品可以呈现在单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中，并且可以以粉末形式或于冷冻干燥(冻干)条件下储存，并且仅需要在即将使用之前添加无菌液体载体(例如生理盐水或无菌无热原质水)。临时注射溶液和悬浮液可以由先前描述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0502] 用于肠胃外施用的配制品包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液，其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质；以及水性和非水性无菌悬浮液，其可以包括悬浮剂和增稠剂。适合的亲脂性溶剂或媒介物包括脂

肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或者脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解性的药剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0503] 除了前述配制品之外,化合物还可以被配制为贮库(depot)制剂。此类长效配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,这些化合物可以与合适的聚合物或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或被配制成微溶性衍生物,例如被配制成微溶性盐。

[0504] 对于经颊或舌下施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、糖果锭剂或凝胶的形式。此类组合物可以包含调味基料如蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶中的活性成分。

[0505] 这些化合物还可以被配制为直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质,如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0506] 本文披露的某些化合物可以局部地施用,即通过非全身施用。这包括将本文披露的化合物经外部施用至表皮或口腔以及将此种化合物滴注至耳朵、眼睛和鼻子中,使得该化合物不会大量进入血流。相比之下,全身施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0507] 适于局部施用的配制品包括适于渗透通过皮肤至炎症部位的液体或半液体制剂,如凝胶、擦剂、洗剂、乳膏、软膏剂或糊剂,以及适于施用至眼睛、耳朵或鼻子的滴剂。局部施用的活性成分可占配制品的例如0.001%至10%w/w(按重量计)。在某些实施例中,活性成分可占多达10%w/w。在其他实施例中,它可占少于5%w/w。在某些实施例中,活性成分可占2%w/w至5%w/w。在其他实施例中,它可占配制品的0.1%至1%w/w。

[0508] 针对通过吸入施用,化合物可以方便地从吹入器、喷雾器加压包或其他递送气雾剂喷雾的方便的手段来递送。加压包可以包含合适的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供用于递送经计量的量的阀门来确定。替代性地,对于通过吸入或吹入施用,根据本发明的化合物可以采用干燥粉组合物的形式,例如,该化合物与合适的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以按单位剂型呈现在例如胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,粉末从中可以借助于吸入器或吹入器而施用。

[0509] 优选的单位剂量配制品是含有有效剂量的(如下文所叙述的)或其适当分数的活性成分的那些。

[0510] 应当理解,除了上文特别提及的成分外,上述配制品还可以包含本领域中考虑到所讨论配制品的类型的其他常规试剂,例如适合于口服施用的那些配制品可以包含调味剂。

[0511] 施用和治疗

[0512] 化合物可以经口或经由注射以每天0.1至500mg/kg的剂量施用。成人的剂量范围通常为5mg至2g/天。以离散单位提供的片剂或其他呈现形式可以方便地包含一定量的一种或多种化合物,其以这种剂量或多个这种剂量有效,例如,含有5mg至500mg(通常为约10mg至200mg)的单位。

[0513] 可以与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和具体的施用方式而变化。

[0514] 可以按多种方式施用化合物,例如口服、局部或通过注射。施用给患者的化合物的

精确量是巡诊医生的职责。针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、药物组合、所治疗的确切的障碍以及所治疗的适应症或病症的严重程度。同样,施用途径可以根据病症及其严重程度而变化。

[0515] 在某些情况下,可能合适的是,将至少一种本文所述的化合物(或其药学上可接受的盐、酯或前药)与另一种治疗剂组合施用。仅通过举例,如果患者在接受本文中的一种化合物时经历的副作用之一是高血压,则将抗高血压剂与初始治疗剂组合施用可能是合适的。或者,仅通过举例,可以通过施用辅助剂来增强本文所述的化合物之一的治疗效果(即,辅助剂本身仅具有微弱的治疗益处,但是与另一种治疗剂组合时,对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,仅通过举例,可以通过将本文所述的化合物之一与也具有治疗益处的另一种治疗剂(也包括治疗方案)一起施用来增加患者所经历的益处。仅通过举例,在涉及施用本文所述的化合物之一的糖尿病治疗中,还可以通过向患者提供另一种糖尿病治疗剂来增加治疗益处。在任何情况下,无论所治疗的疾病、障碍或病症如何,患者所经历的总体益处可能只是两种治疗剂的加和,或者患者可能经历协同益处。

[0516] 可能的组合疗法的具体非限制性实例包括本发明的某些化合物与多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏和美金刚一起使用。另外的实例包括抗淀粉样抗体和疫苗、抗Ab抗体和疫苗、抗τ抗体和疫苗、β-分泌酶抑制剂、5-HT4激动剂、5-HT6拮抗剂、5-HT1a拮抗剂、α7烟碱受体激动剂、5-HT3受体拮抗剂、PDE4抑制剂、O-聚糖酶抑制剂和其他批准用于治疗阿尔茨海默病的药物。另外的实例包括二甲双胍、米诺环素、组织纤溶酶原激活剂和其他改善神经元存活的疗法。

[0517] 在任何情况下,可以按任何顺序或甚至同时施用多种治疗剂(其中至少一种是本文所披露的化合物)。如果同时施用,则多种治疗剂可以按单一、统一的形式或按多种形式(仅通过举例,作为单一丸剂或作为两种分开的丸剂)来提供。这些治疗剂中的一种可以按多个剂量给予,或者两种治疗剂都可以作为多个剂量而给予。如果不同时,则多个剂量之间的时间间隔可以是从几分钟到四周的任何持续时间。

[0518] 因此,在另一方面,某些实施例提供了在需要治疗的人或动物受试者中治疗RIPK1介导的障碍的方法,该方法包括与至少一种另外的用于治疗所述障碍的本领域已知的药剂组合向所述受试者施用一定量的本文披露的化合物,该量的化合物有效减轻或预防该受试者的所述障碍。在一个相关方面,某些实施例提供了用于治疗RIPK1介导的障碍的治疗组合物,这些组合物包含至少一种本文披露的化合物与一种或多种另外的药剂组合。

[0519] 在相关方面,某些实施例提供了用于治疗癌症的方法,这些方法包括共同施用另一种治疗剂。在一些实施例中,其他治疗剂是检查点抑制剂。在一些实施例中,其他治疗剂选自抗PD1抑制剂、抗PDL1抑制剂、抗CTLA4抑制剂、抗OX50抑制剂、抗TIM3抑制剂和抗LAG3抑制剂。

[0520] 针对在癌症和肿瘤疾病中的使用,RIPK1抑制剂可以最优地与以下抗癌剂的非限制性实例中的一种或多种一起使用:

[0521] 1)涉及一种或多种DNA损伤修复(DDR)途径的蛋白的抑制剂或调节剂,如:

[0522] a.PARP1/2,包括但不限于:奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼;

[0523] b.检查点激酶1(CHK1),包括但不限于:UCN-01、AZD7762、PF477736、SCH900776、

MK-8776、LY2603618、V158411和EXEL-9844;

[0524] c.检查点激酶2(CHK2),包括但不限于:PV1019、NSC 109555和VRX0466617;

[0525] d.双重CHK1/CHK2,包括但不限于:XL-844、AZD7762和PF-473336;

[0526] e.WEE1,包括但不限于:MK-1775和PD0166285;

[0527] f.ATM,包括但不限于KU-55933,

[0528] g.DNA依赖性蛋白激酶,包括但不限于NU7441和M3814;以及

[0529] h.DDR中涉及的另外的蛋白;

[0530] 2)一个或多个免疫检查点的抑制剂或调节剂,包括但不限于:

[0531] a.PD-1抑制剂,如纳武单抗(OPDIVO)、帕博利珠单抗(KEYTRUDA)、匹地利珠单抗(CT-011)和AMP-224(AMPLIMMUNE);

[0532] b.PD-L1抑制剂,如阿特朱单抗(TECENTRIQ)、阿维单抗(Bavencio)、度伐单抗(Imfinzi)、MPDL3280A(Tecentriq)、BMS-936559和MEDI4736;

[0533] c.抗CTLA-4抗体,如伊匹单抗(YERVOY)和CP-675,206(曲美木单抗);

[0534] d.T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域3(Tim-3)的抑制剂;

[0535] e.T细胞活化的V结构域Ig抑制基因的抑制剂(Vista);

[0536] f.B/T淋巴细胞弱化因子(BTLA)的抑制剂;

[0537] g.淋巴细胞活化基因3(LAG3)的抑制剂;以及

[0538] h.T细胞免疫球蛋白和基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序结构域(TIGIT)的抑制剂;

[0539] 3)端粒酶抑制剂或端粒DNA结合化合物;

[0540] 4)烷化剂,包括但不限于:苯丁酸氮芥(LEUKERAN)、奥沙利铂(ELOXATIN)、链脲菌素(ZANOSAR)、达卡巴嗪、异环磷酰胺、洛莫司汀(CCNU)、甲苄肼(MATULAN)、替莫唑胺(TEMODAR)和噻替哌;

[0541] 5)DNA交联剂,包括但不限于:卡莫司汀、苯丁酸氮芥(LEUKERAN)、卡铂(PARAPLATIN)、顺铂(PLATIN)、白消安(MYLERAN)、美法仑(ALKERAN)、丝裂霉素(MITOSOL)和环磷酰胺(ENDOXAN);

[0542] 6)抗代谢物,包括但不限于:克拉屈滨(LEUSTATIN)、阿糖胞苷(ARA-C)、巯基嘌呤(PURINETHOL)、硫鸟嘌呤、喷司他汀(NIPENT)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷、ARA-C)、吉西他滨(GEMZAR)、氟尿嘧啶(5-FU、CARAC)、卡培他滨(XELODA)、亚叶酸(FUSILEV)、氨甲蝶呤(RHEUMATREX)和雷替曲塞;

[0543] 7)抗有丝分裂剂,通常是植物生物碱和萜类化合物或其衍生物,包括但不限于:紫杉烷类(如多西他赛(TAXITERE)、紫杉醇(ABRAXANE、TAXOL))、长春花生物碱(如长春新碱(ONCOVIN)、长春碱、长春地辛和长春瑞滨(NAVELBINE));

[0544] 8)拓扑异构酶抑制剂,包括但不限于:安吖啶、喜树碱(CTP)、金雀异黄酮(genisten)、伊立替康(CAMPTOSAR)、拓扑替康(HYCAMTIN)、阿霉素(ADRIAMYCIN)、柔红霉素(CERUBIDINE)、表柔比星(ELLENCE)、ICRF-193、替尼泊苷(VUMON)、米托蒽醌(NOVANTRONE)和依托泊苷(EPOSIN);

[0545] 9)DNA复制抑制剂,包括但不限于:氟达拉滨(FLUDARA)、阿非迪霉素、更昔洛韦和西多福韦;

[0546] 10)核糖核苷二磷酸还原酶抑制剂,包括但不限于:羟基脲;

[0547] 11)转录抑制剂,包括但不限于:放线菌素D(更生霉素、COSMEGEN)和普卡霉素(光神霉素);

[0548] 12)DNA裂解剂,包括但不限于:博来霉素(BLENOXANE)、伊达比星,

[0549] 13)细胞毒性抗生素,包括但不限于:放线菌素D(更生霉素、COSMEGEN),

[0550] 14)芳香酶抑制剂,包括但不限于:氨鲁米特、阿那曲唑(ARIMIDEX)、来曲唑(FEMARA)、伏氯唑(RIVIZOR)和依西美坦(AROMASIN);

[0551] 15)血管生成抑制剂,包括但不限于:染料木黄酮、舒尼替尼(SUTENT)和贝伐单抗(AVASTIN);

[0552] 16)抗类固醇和抗雄激素,包括但不限于:氨鲁米特(CYTADREN)、比卡鲁胺(CASODEX)、环丙孕酮、氟他米特(EULEXIN)、尼鲁米特(NILANDRON);

[0553] 17)酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于:伊马替尼(GLEEVEC)、埃罗替尼(TARCEVA)、拉帕替尼(TYKERB)、索拉非尼(NEXAVAR)和阿昔替尼(INLYTA);

[0554] 18)mTOR抑制剂,包括但不限于:依维莫司、坦西莫司(TORISEL)和西罗莫司;

[0555] 19)单克隆抗体,包括但不限于:曲妥珠单抗(HERCEPTIN)和利妥昔单抗(RITUXAN);

[0556] 20)凋亡诱导剂,如虫草素;

[0557] 21)蛋白合成抑制剂,包括但不限于:克林霉素、氯霉素、链霉素、茴香霉素和环己酰亚胺;

[0558] 22)抗糖尿病药,包括但不限于:二甲双胍和苯乙双胍;

[0559] 23)抗生素,包括但不限于:

[0560] a.四环素,包括但不限于:强力霉素;

[0561] b.红霉素,包括但不限于:阿奇霉素;

[0562] c.双甘氨肽,包括但不限于:替加环素;

[0563] d.抗寄生虫药,包括但不限于:恩波吡维铵;

[0564] e.β-内酰胺类,包括但不限于青霉素和头孢菌素;

[0565] f.蒽环类抗生素,包括但不限于:柔红霉素和阿霉素;

[0566] g.其他抗生素,包括但不限于:氯霉素、丝裂霉素C和放线菌素;

[0567] 24)抗体治疗剂,包括但不限于:莫罗单抗-CD3、英夫利昔单抗(REMICADE)、阿达木单抗(HUMIRA)、奥马珠单抗(XOLAIR)、达克珠单抗(ZENAPAX)、利妥昔单抗(RITUXAN)、替伊莫单抗(ZEVALIN)、托西莫单抗(BEXXAR)、西妥昔单抗(ERBITUX)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN)、本妥昔单抗(ADCETRIS)、阿仑单抗(CAMPATH-1H)、Lym-1(ONCOLYM)、伊匹单抗(YERVOY)、维他辛(vitaxin)、贝伐单抗(AVASTIN)和阿昔单抗(REOPRO);以及

[0568] 25)其他药剂,如卡介苗(B-C-G)疫苗;布舍瑞林(ETILAMIDE);氯喹(ARALEN);氯膦酸盐、帕米膦酸盐和其他双膦酸盐;秋水仙碱;去甲氧绿胶霉素(demethoxyviridin);二氯乙酸盐;雌莫司汀;非格司亭(NEUPOGEN);氟氢可的松(FLORINEF);戈舍瑞林(ZOLADEX);干扰素;亚叶酸;亮丙瑞林(LUPRON);左旋咪唑;氯尼达明;美斯纳;二甲双胍;米托坦(o,p'-DDD,LYSODREN);诺考达唑;奥曲肽(SANDOSTATIN);哌立福辛;卟吩姆钠(特别是与光疗和放射疗法组合使用);苏拉明;他莫昔芬;二氯二茂钛;维甲酸;合成代谢类固醇,如氟甲睾酮

(HALOTESTIN);雌激素,如雌二醇、己烯雌酚(DES)和己二烯雌酚;孕激素,如醋酸甲羟孕酮(MPA)和甲地孕酮;以及睾酮。

[0569] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗与细胞应激的炎性成分相关的障碍。在某些实施例中,该障碍选自多发性硬化症、尼曼-匹克病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、路易体痴呆、额颞叶痴呆、谷氨酰胺扩增疾病诸如亨廷顿病、肯尼迪病和脊髓小脑性共济失调。

[0570] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗神经病变。在某些实施例中,神经病变选自糖尿病性神经病变和化学疗法诱发的神经病变。

[0571] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗视网膜疾病。在某些实施例中,视网膜疾病选自黄斑变性和视网膜炎。

[0572] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗CNS损伤。在某些实施例中,损伤选自外伤性脑损伤和中风。

[0573] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗自身免疫性障碍。在某些实施例中,自身免疫性障碍选自溃疡性结肠炎、类风湿性关节炎、银屑病、狼疮、炎性肠病。

[0574] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗病毒感染。

[0575] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗败血症。

[0576] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗视网膜变性。

[0577] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗缺血性中风。

[0578] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗脑内出血。

[0579] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗肌萎缩性侧索硬化。

[0580] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗急性肾损伤。

[0581] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗心肌再灌注损伤。

[0582] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗阿尔茨海默病。

[0583] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗溃疡性结肠炎。

[0584] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可用于治疗骨关节炎。

[0585] 在某些实施例中,本文披露的化合物、组合物和方法可以与另一种治疗剂共同施用。

[0586] 除了可用于人治疗之外,本文所披露的某些化合物和配制品还可以用于宠物、野外动物和农场动物,包括哺乳动物、啮齿动物等的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗和猫。

[0587] 缩写列表

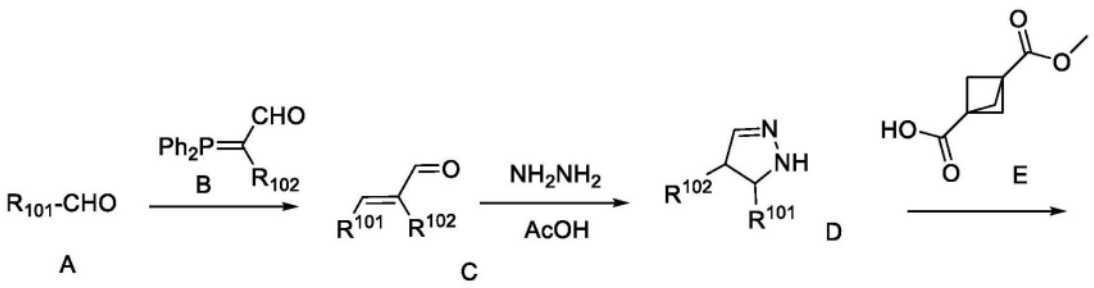
[0588] Ac_2O=乙酸酐;AcCl=乙酰氯;AcOH=乙酸;AIBN=偶氮二异丁腈;aq.=水溶液;BAST=双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫;Bu=丁基;Bu_3SnH=氢化三丁基锡;CD_3OD=氘代甲醇;$CDCl_3$=氘代氯仿;CDI=1,1'-羰基二咪唑;DAST=(二乙基氨基)三氟化硫;dba=二亚苄基丙酮;DBU=1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯;DCM=二氯甲烷;DEAD=偶氮二甲酸二乙酯;DtBAD=偶氮二甲酸二叔丁酯;DIBAL-H=二异丁基氢化铝;DIEA=DIPEA=N,N-二异丙基乙胺;DMAP=4-二甲基氨基吡啶;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO-d_6=氘代二甲基亚砜;DMSO=二甲基亚砜;DPPA=叠氮磷酸二苯酯;dppf=1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;EDC

●HCl＝EDCI●HCl＝1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐;Et＝乙基;Et_2O＝二乙醚;EtOAc＝乙酸乙酯;EtOH＝乙醇;h＝小时;HATU＝2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸甲铵;HMDS＝六甲基二硅氮烷;HOBT＝1-羟基苯并三唑;iPr＝i-Pr＝异丙基＝2-丙基;iPrOH＝i-PrOH＝异丙醇;LAH＝氢化铝锂;LDA＝二异丙基酰胺锂;LiHMDS＝双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂;MeCN＝乙腈;MeI＝碘甲烷;MeOH＝甲醇;MP-碳酸酯树脂＝大孔三乙基铵甲基聚苯乙烯碳酸酯树脂;MsCl＝甲磺酰氯;MTBE＝甲基叔丁基醚;n-BuLi＝正丁基锂;NaHMDS＝双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠;NaOEt＝乙醇钠;NaOMe＝甲醇钠;NaOtBu＝叔丁醇钠;NBS＝N-溴代琥珀酰亚胺;NCS＝N-氯代琥珀酰亚胺;NIS＝N-碘代琥珀酰亚胺;NMP＝N-甲基-2-吡咯烷酮;$Pd(Ph_3)_4$＝四(三苯基膦)钯(0);$Pd_2(dba)_3$＝三(二亚苄基丙酮)二钯(0);$PdCl_2(PPh_3)_2$＝双(三苯基膦)二氯化钯(II);PG＝保护基团;Ph＝苯基;制备型HPLC＝制备型高效液相色谱法;PMBCl＝对甲氧基苄基;PMBCl＝对甲氧基苄基氯;PMBOH＝对甲氧基苄醇;PyBop＝六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷;Pyr＝吡啶;RT＝室温;RuPhos＝2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯;sat.＝饱和;ss＝饱和溶液;tBu＝t-Bu＝叔丁基＝1,1-二甲基乙基;TBAF＝四丁基氟化铵;TBDPS＝叔丁基二苯基甲硅烷基;t-BuOH＝tBuOH＝叔丁醇;T_3P＝丙基膦酸酐;TEA＝Et_3N＝三乙胺;TFA＝三氟乙酸;TFAA ＝三氟乙酸酐;THF＝四氢呋喃;TIPS＝三异丙基甲硅烷基;Tol＝甲苯;TsCl＝甲苯磺酰氯;Trt＝三苯甲基＝(三苯基)甲基;Xantphos＝4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽;XPhos＝2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯。

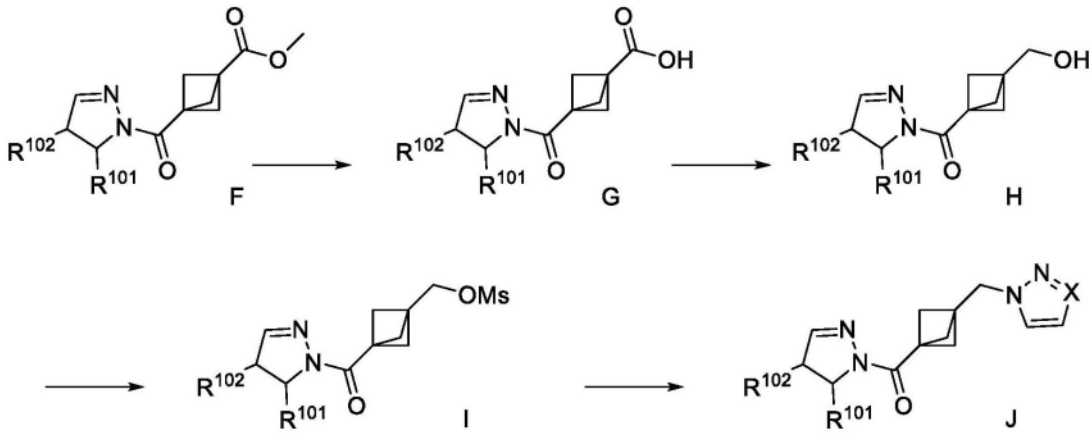
[0589] 用于制备化合物的一般合成方法

[0590] 以下方案可以用来实践本发明。

[0591] 方案I



[0592]



[0593] 本文披露的某些实例可以通过使用方案I中所述的一般合成程序来合成。

[0594] 起始醛(A)可以通过与正膦试剂诸如2-(三苯基-λ^5-亚膦基)乙醛(B)的维蒂希

(Wittig)型反应被官能化为丙烯醛衍生物(C)。替代性地,不饱和羰基化合物也可以由(A)通过与乙醛(未示出)醛醇缩合来合成。此外,化合物诸如(C)可以通过本领域技术人员已知的并且在文献中普遍存在的各种转化来制备,包括但不限于通过铃木(Suzuki)型反应用烯烃硼烷物质或通过Heck型反应用烯烃物质改性芳基卤化物,如果需要,可以在其中任何一种之后进行后续改性。

[0595] 不饱和羰基中间体(C)可以在质子或非质子溶剂中使用或不使用酸诸如乙酸并且进行或不进行加热或冷却与肼(纯的、水合物或溶液)环化,形成吡唑啉化合物(D),也称为二氢吡唑。

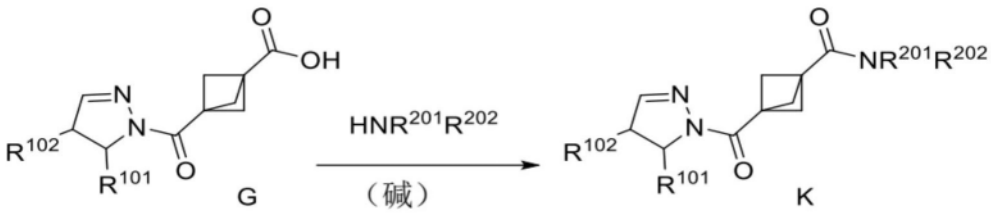
[0596] 吡唑啉(D)可以使用各种偶合条件如HATU或T_3P或通过相应的酸性氯化物(未示出,可通过与例如$(COCl)_2$或$SOCl_2$反应获得)与羧酸诸如3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(E)发生偶合反应,形成酰胺(F)。

[0597] 化合物(F)可以是最终化合物,或者可以包含正交保护或官能化的部分以用于进一步改性。例如,水解得到羧酸(G),可将其还原为醇(H),使用标准条件诸如分别用LiOH进行碱性水解和用THF-硼烷进行还原。

[0598] 化合物(H)可以是最终化合物,或者可以包含正交保护或官能化的部分以用于进一步改性。例如,(H)的伯醇可以用磺酰氯如甲磺酰氯或甲苯磺酰氯转化为离去基团。方案1中未描述但非常类似,化合物(H)的醇也可以直接转化为卤化物,诸如溴化物,其中采用类似阿佩尔(Appel)的反应条件,使用三苯基膦(游离的或树脂结合的)和溴源(如四溴甲烷),并且预计这种烷基溴化物将与甲磺酸酯(I)或甲苯磺酸酯(未示出)类似地反应。此外,化合物(H)的醇可以使用本领域技术人员已知的方法转化为氯化物或氟化物。

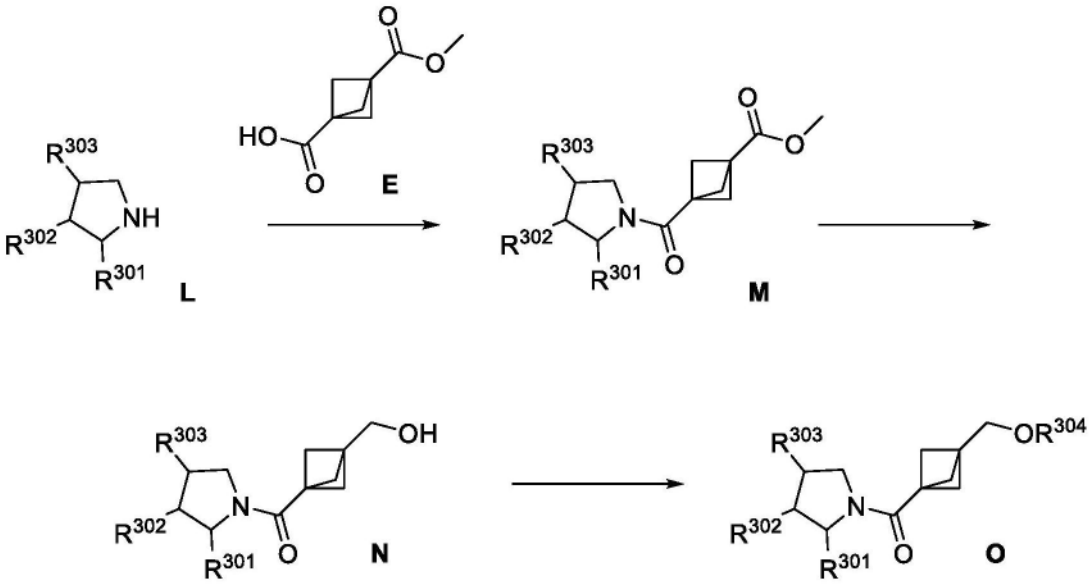
[0599] 化合物(I)可在溶剂诸如DMF中,在碱诸如Cs_2CO_3的存在下,经受亲核取代条件,形成产物诸如N-取代的吡唑(J),此外,其他取代产物可由胺、氰化物、叠氮化物、肼、腙、脒、醇以及其他不排除或不限制于咪唑、吲唑、苯并咪唑、苯并三唑的杂环化合物制成。通过这些产物诸如叠氮化物和腈的后续反应,可以获得其他化合物,包括但不限于吡唑、嘧啶、三唑和噁二唑。化合物(I)也可以通过在溶剂如THF或NMP中使用其他碱诸如NaH和LiHMDS通过亲核取代转化为类似于化合物(J)的化合物。

[0600] 方案II

[0601] 

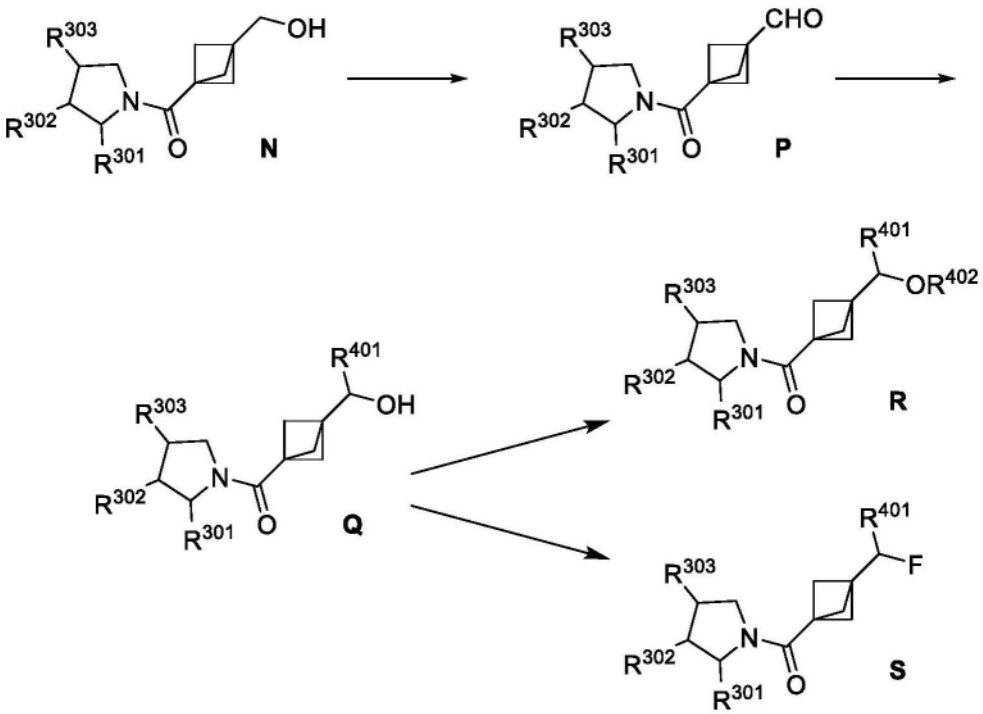
[0602] 如方案II所示,化合物(G)可以通过方案I中披露的用于将化合物(D)转化为(F)的程序或使用本领域已知的类似程序与胺偶合,得到酰胺(K)。

[0603] 方案III

[0604] 

[0605] 如方案III所示,吡咯烷化合物可以通过类似于方案I中披露的反应顺序获得。吡咯烷(L)可以通过方案1中披露的用于将化合物(D)转化为(F)的程序或使用本领域已知的类似程序与羧酸例如(E)偶合,得到酰胺(M)。(M)的酯官能团可以直接或通过羧酸(未示出)使用试剂诸如$LiBH_4$还原为醇(N)。最后,伯醇(N)可以通过置换反应转化为偶合产物(O)。可能的操作包括但不限于:醇的光延(Mitsunobu)偶合、亲核脂族取代和亲核芳香族取代,以及例如醇的相应卤化物或磺酸酯的亲核脂族取代。

[0606] 方案IV

[0607] 

[0608] 化合物(N)可以如方案IV中所披露的那样另外改性。在这种情况下,伯醇可以通过本领域常见的反应和试剂被氧化(诸如斯文(Swern)氧化),得到醛(P)。

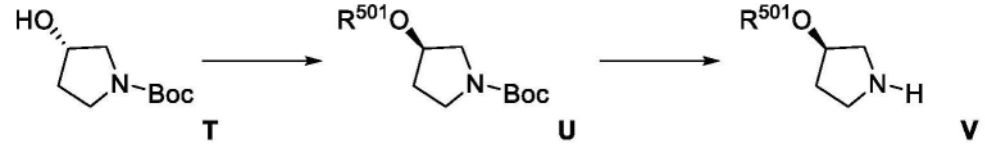
[0609] 化合物(O)可以根据分子内的正交官能团进一步转化。例如,如该方案中披露的,醛可以通过本领域已知的反应转化为醇(Q),包括但不限于与格氏试剂诸如CH_3MgBr或

PhMgBr的反应。

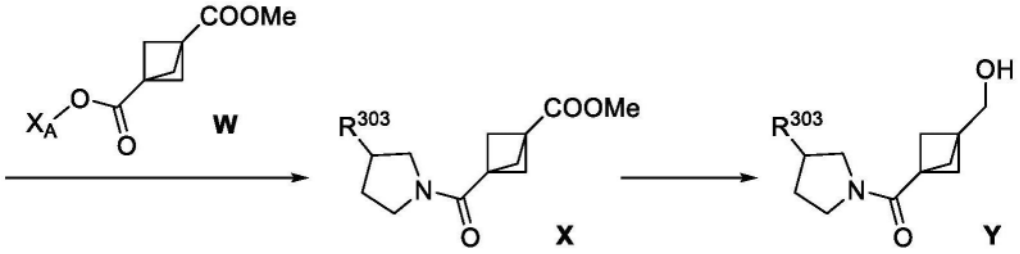
[0610] 化合物(Q)可以是最终化合物,或者可以根据分子内的正交官能团进一步转化,并且如在该方案中,可以通过本领域和文献中已知的反应转化为醚化合物(R),如方案I、II和III所述。

[0611] 替代性地,可以使用本领域和文献中已知的试剂将化合物(Q)转化为氟化物,DAST是几个实例之一。(Q)的仲醇的其他操作在本领域中是公知的。

[0612] 方案V



[0613]

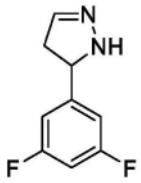
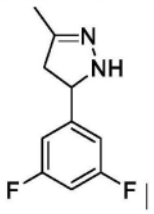
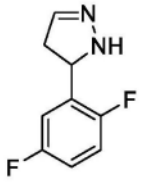
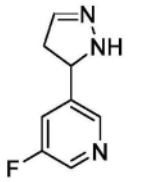


[0614] 本文披露的某些化合物可以通过使用方案V中所述的一般合成程序来合成。可以使用光延化学反应取代受保护的羟基吡咯烷T,产生醚U。去保护得到仲胺V,它可以与活化的酯W(X_A=活化基团,诸如琥珀酰亚胺)偶合,得到酰胺X。使用上述方案中披露的程序,使用本领域已知的技术进行进一步的官能化,将产生伯醇Y或其他化合物。

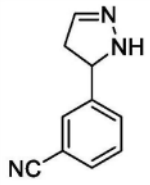
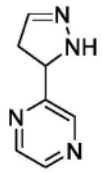
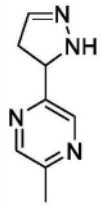
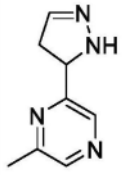
[0615] 除了注明的例外之处,代表性吡唑啉的合成与实例1类似。用于制备吡唑啉的相应苯丙烯醛也类似于如实例1所述或如实例207所述而合成。

[0616] 表1.代表性吡唑啉(4,5-二氢-1H-吡唑)中间体。

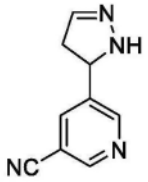
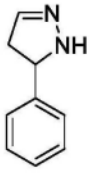
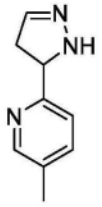
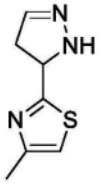
[0617]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.73 (br-s, 1H), 4.64 (td, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H)			1
 $C_{10}H_{10}F_2N_2$	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.81 - 6.64 (m, 2H), 5.39 (dd, J = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 18.3, 11.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)			47
 $C_9H_8F_2N_2$	(500 MHz, CD_3OD) δ 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H)。			53
 $C_8H_8FN_3$	(500 MHz, CD_3OD) δ 8.40 - 8.39 (m, 1H), 8.37 - 8.36 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 3.23 (ddd, J = 17.3, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.66 (ddd, J = 17.3, 10.5, 1.6 Hz, 1H)。			14

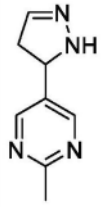
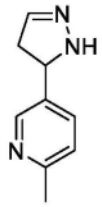
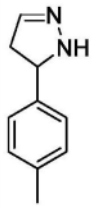
[0618]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
 $C_{10}H_9N_3$	(500 MHz, CD_3OD) δ 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 3.20 (ddd, J = 17.3, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 17.3, 10.4, 1.7 Hz, 1H)。			82
 $C_7H_8N_4$	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 2H), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 17.2, 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 17.2, 8.1, 1.6 Hz, 1H)。			51
 $C_8H_{10}N_4$	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.87 (dd, J = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 3.24 (ddd, J = 17.2, 11.0, 1.6 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 8.1, 1.6 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。			49
 $C_8H_{10}N_4$	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 17.2, 11.1,			50

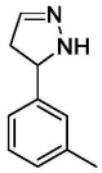
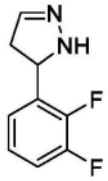
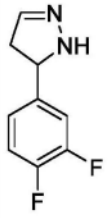
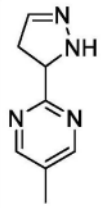
[0619]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
	1.6 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.2, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)。			
 $C_{10}H_9N_3$	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 3.25 (ddd, J = 17.1, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 17.1, 10.4, 1.6 Hz, 1H)。			168
 $C_9H_{10}N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.53 (m, 5H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.09 (ddd, J = 17.0, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H)。			44
 $C_9H_{11}N_3$	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 2.86 (ddd, J = 17.2, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。			171
 $C_7H_9N_3S$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.84 (td, J = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 3.17 (ddd, J = 17.1,			170

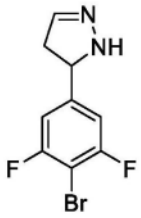
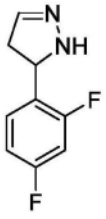
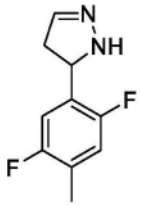
[0620]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
	11.3, 1.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)。			
 $C_8H_{10}N_4$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 7.31 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 4.62 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.08 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 4H)。			183
 $C_9H_{11}N_3$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C		**249**
 $C_{10}H_{12}N_2$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 3H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 16.8, 10.6, 1.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C	0-60% iPrOH/EtOAc 溶液	**198**

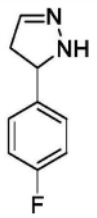
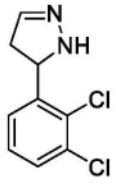
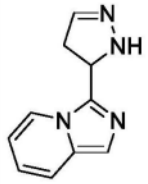
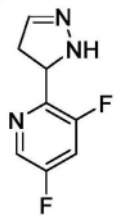
[0621]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
 $C_{10}H_{12}N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 10.7, 3.4 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.45 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C		**243**
 $C_9H_8F_2N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.81 (td, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 1H)。		0-40% EtOAc/iPrOH（5：1）	**237**
 $C_9H_8F_2N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.61 (td, J = 10.7, 3.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 16.9, 10.7, 1.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C	0-40% EtOAc/iPrOH（5：1）	**242**
	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.73 (ddd, J = 11.2, 6.4, 2.6	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，	0-100% DCM/MeOH（10：1）	**259**

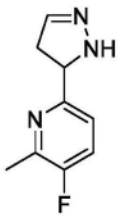
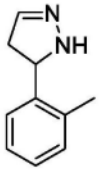
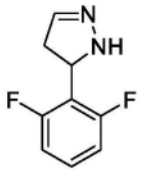
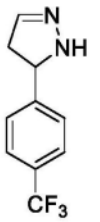
[0622]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
$C_7H_8N_4$	Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 17.1, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 17.2, 11.1 Hz, 1H)。	80°C		
 $C_9H_7BrF_2N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 6.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.08 (ddd, J = 17.0, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C	0-40% EtOAc/iPrOH（5：1）	**203**
 $C_9H_8F_2N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C	0-40% EtOAc/iPrOH（5：1）	**240**
 $C_{10}H_{10}F_2N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 17.0, 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 1.9 Hz, 3H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C	0-40% EtOAc/iPrOH（5：1）	**236**

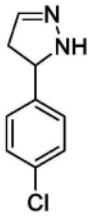
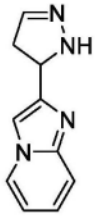
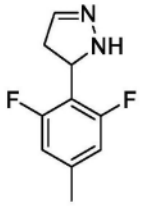
[0623]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
 $C_9H_9FN_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 - 7.74 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.60 (td, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.03 (ddd, J = 16.6, 10.7, 1.6 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 17.0, 10.7 Hz, 1H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C	0-40% EtOAc/iPrOH（5：1）	**244**
 $C_9H_8Cl_2N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (ddd, J = 21.0, 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 17.1, 11.0, 1.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C	0-30% EtOAc/iPrOH（5：1）	**245**
 $C_{10}H_{10}N_4$	(500 MHz, CDCl3) δ 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 7.36 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.89 (m, 1H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 6.61 - 6.52 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 10.3, 1.6 Hz, 2H)。	AcOH - 1.7 eq，H4N2 - 1.5 eq，EtOH，80°C		**247**
	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.94 -	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，tBuOH，		**291**

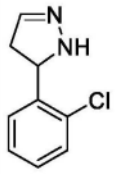
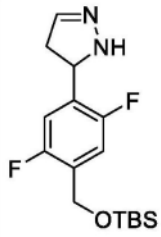
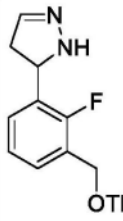
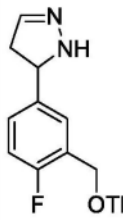
[0624]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
$C_8H_7F_2N_3$	4.85 (m, 1H), 3.11 - 2.95 (m, 2H)。	80°C		
 $C_9H_{10}FN_3$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (td, 1H), 3.05 (ddd, J = 17.1, 11.1, 1.7 Hz, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.43 (d, J = 3.0 Hz, 3H)。	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，iPrOH，80°C		**315**
 $C_{10}H_{12}N_2$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 4.75 (td, J = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 16.8, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)。	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，tBuOH，80°C		**314**
 $C_9H_8F_2N_2$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H)。	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，tBuOH，80°C		**307**
	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H),	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，tBuOH，		**307**

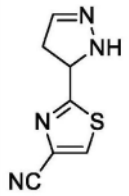
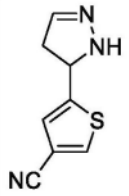
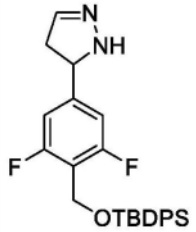
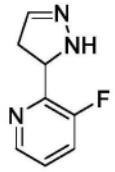
[0625]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
$C_{10}H_9F_3N_2$	4.70 (td, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 16.9, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H)。	80°C		
 $C_9H_9ClN_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.60 (td, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H)。	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，tBuOH，80°C		**311**
 $C_{10}H_{10}N_4$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.20 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.85 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 3.00 (ddd, J = 16.8, 10.7, 1.6 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 16.8, 8.6, 1.7 Hz, 1H)。	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，tBuOH，80°C		**258**
 $C_{10}H_{10}F_2N_2$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 17.1, 12.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 17.2, 10.1 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 1.8	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 5 eq，tBuOH，80°C		**304**

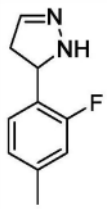
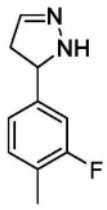
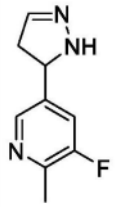
[0626]

结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
	Hz, 3H)。			
 $C_9H_9ClN_2$	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 3H), 6.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.87 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J = 17.0, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H)。	AcOH - 0.9 eq，H4N2 - 2.5 eq，tBuOH，80°C		**318**
 $C_{16}H_{24}F_2N_2OSi$	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.59 - 6.53 (m, 1H), 4.65 (s, 3H), 4.59 - 4.57 (m, 1H), 0.80 (s, 6H), -0.01 (d, J = 7.6 Hz, 9H)。	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 2.5 eq，tBuOH，8080°C	（0-40%）EtOAc 的己烷溶液	
 $C_{16}H_{25}FN_2O_2Si$	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.00 (dd, J = 16.9, 10.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。	AcOH - 0.3 eq，H4N2 - 2.5 eq，tBuOH，8080°C	（0-40%）EtOAc 的己烷溶液	344
 $C_{16}H_{25}FN_2O_2Si$	(600 MHz, DMSO) δ 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.59 (td, J = 10.7, 3.9			207

[0627]

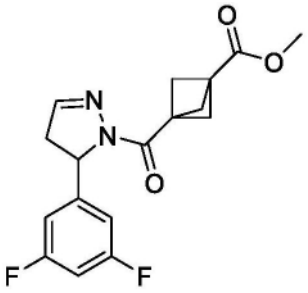
结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
	Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 17.0, 10.8, 1.7 Hz, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 9H), 0.12 - 0.04 (m, 6H)。			
 $C_7H_6N_4S$	(500 MHz, DMSO) δ 8.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.94 (ddd, J = 11.6, 10.1, 5.4 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 17.5, 11.6, 1.7 Hz, 1H), 2.74 - 2.62 (m, 1H)。			254
 $C_8H_7N_3S$	(600 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 3.17 (ddd, J = 17.0, 10.9, 1.7 Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H)。			251
 $C_{26}H_{28}F_2N_2OSi$	LCMS (ES+) $C_{26}H_{28}N_2F_2OSi$ 要求：450，实测 451 $[M+H]^+$			343
 $C_8H_8FN_3$	LCMS (ES+) $C_8H_8FN_3$ 要求：165，实测 166 $[M+H]^+$。			303

[0628]

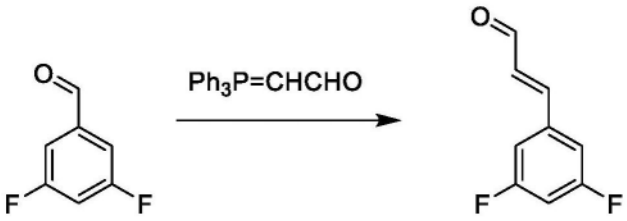
结构/式	^{1}H NMR	反应条件的变化	纯化细节	首次用于的实例
 $C_{10}H_{11}FN_2$	(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 2H), 5.01 - 4.95 (m, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.33 (s, 3H)。			238
 $C_{10}H_{11}FN_2$	(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 2.27 - 2.24 (m, 3H)。			239
 $C_9H_{10}FN_3$	(600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.53 - 2.49 (m, 3H)。			246

[0629] 本发明进一步通过如下实例说明。

[0630] 实例1

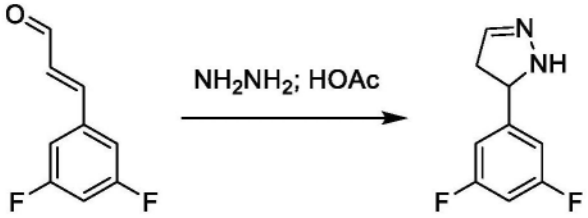
[0631] 

[0632] 3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯



[0633] (E)-3-(3,5-二氟苯基)丙烯醛将3,5-二氟苯甲醛(4g,28mmol)和2-(三苯基-λ^5-亚膦基)乙醛(8.5g,28mmol)在THF(15ml)中的溶液回流过夜。将反应物浓缩,并将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-30%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(3.2g,19mmol,68%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.73(d,J=7.5Hz,1H),7.39(d,J=16.0Hz,1H),7.15-7.04(m,2H),6.96-6.84(m,1H),6.68(dd,J=16.0,7.5Hz,1H)。

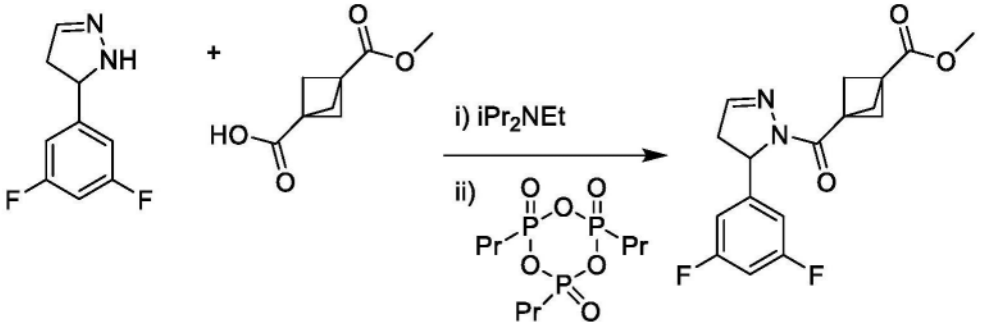
[0634]



[0635] 5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑向在0℃下搅拌的水合肼(0.91ml,18mmol)在乙醇(19ml)中的溶液中添加HOAc(1.1ml,20mmol)。然后将溶液加热至45℃,并分批添加来自前一步骤的产物。将容器密封并在90℃下搅拌过夜。将反应物浓缩并将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(20%-60%,EtOAc:MeOH(4:1)的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(2g,10mmol,71%收率),为黄色油状物。

[0636] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.30(d,J=4.1Hz,1H),7.13-7.07(m,1H),7.06-7.00(m,2H),6.73(br-s,1H),4.64(td,J=10.6,4.1Hz,1H),3.07(ddd,J=16.9,10.7,1.7Hz,1H),2.49-2.40(m,1H)。

[0637]



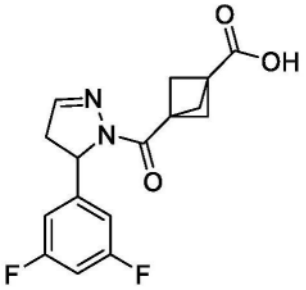
[0638] 3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(实例1)向来自前一步骤的产物(1.1g,6.0mmol)和3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(1.1g,6.6mmol)在DMF(20ml)中的溶液中添加iPr_2NEt(3.1ml,18mmol)并将反应物搅拌5min。然后添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环己烷2,4,6-三氧化物(10ml,18mmol,50%的EtOAc溶液)并将反应物搅拌过夜。将反应物在EtOAc中稀释并用H_2O和盐水洗涤。将有机层干燥、浓缩并过滤。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(20%-65%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(1.8g,5.3mmol,88%收率),为灰白色固体。

[0639] MS(ES$^+$)$C_{17}H_{16}F_2N_2O_3$要求:334,实测:335[M+H]$^+$。

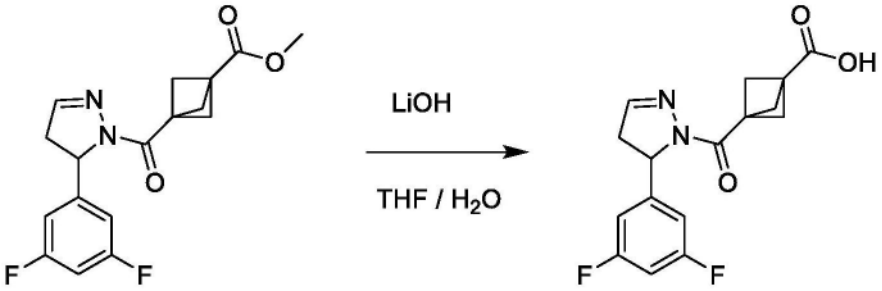
[0640] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.25(m,1H),7.13(m,1H),6.85-6.80(m,2H),5.33(dd,J

=11.9,4.9Hz,1H),3.62(s,3H),3.43(ddd,J=19.0,11.9,1.6Hz,1H),2.72(ddd,J=19.0,5.0,1.6Hz,1H),2.31(s,6H)。

[0641] 实例2

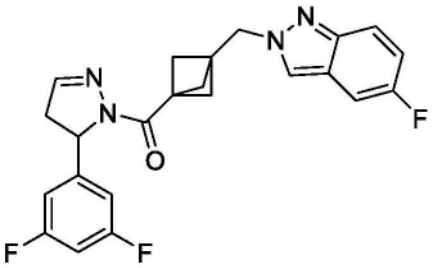
[0642] 

[0643] 3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸

[0644] 

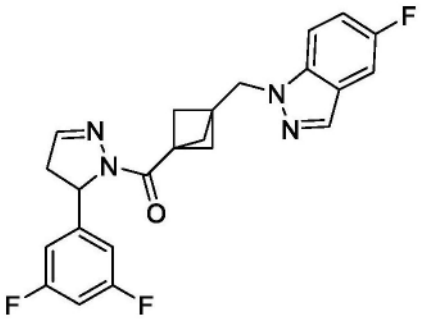
[0645] 在rt下,向3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(实例1,0.55g,1.6mmol)在THF(6.5ml)和H_2O(1.6ml)中的溶液中添加LiOH(83mg,3.4mmol),并剧烈搅拌混合物直到完成,如通过LCMS所测定。将反应物冷却至0℃并用1M HCl(3.2ml,3.2mmol,1M)淬灭反应并搅拌至少15min。然后将混合物用EtOAc和H_2O稀释并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥并浓缩,得到标题化合物(0.52g,1.6mmol,99%收率),为黄色固体。产物不经进一步纯化按原样使用。MS(ES$^+$)$C_{16}H_{14}F_2N_2O_3$要求:320,实测:321$[M+H]^+$。

[0646] 实例3和4

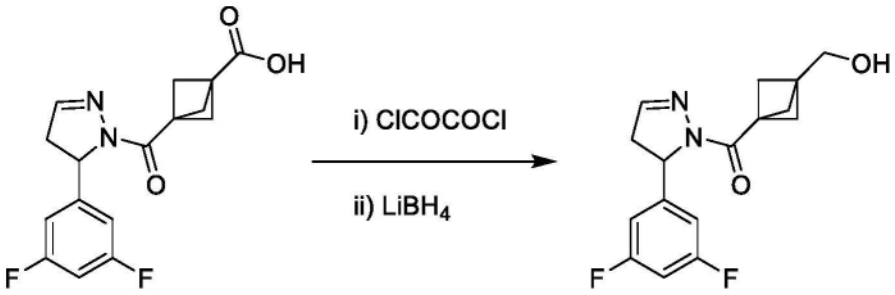
[0647] 

[0648] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((5-氟-2H-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(3)

[0649] 以及

[0650] 

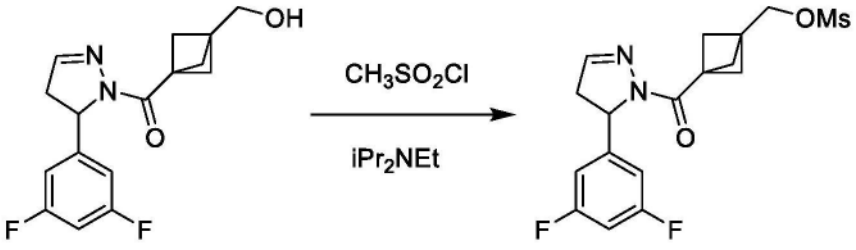
[0651] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((5-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(4)

[0652] 

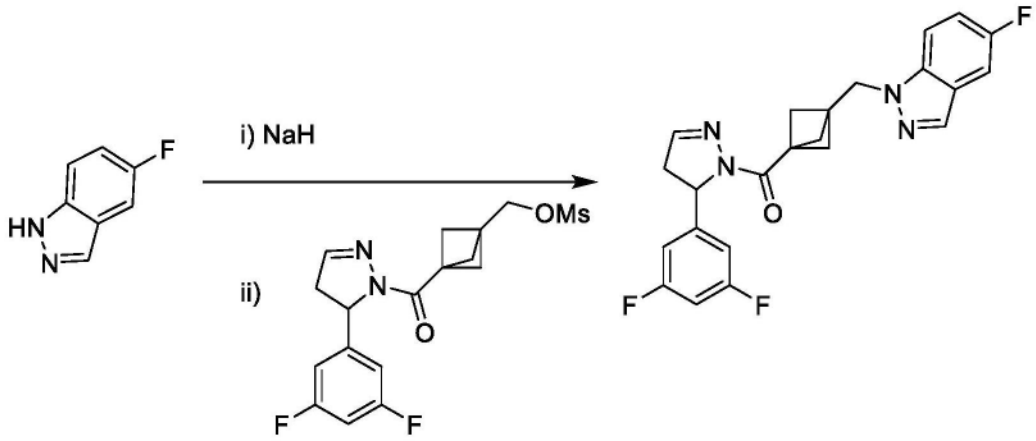
[0653] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(中间体I)在0℃下,向实例2化合物(0.57mg,1.7mmol)在THF(5.9ml)中的溶液中添加3滴DMF和草酰氯(0.16ml,1.9mmol)。监测反应中酸的完全消耗。将混合物浓缩并重新溶解在THF(5.9ml)中。然后在0℃下添加$LiBH_4$(86mg,3.9mmol),并将溶液搅拌15min。添加饱和NH_4Cl,将残余物在EtOAc与H_2O之间分配,并用EtOAc萃取水相。将合并的有机层干燥并浓缩。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(20%-100%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.24g,0.78mmol,43%收率),为黄色固体。

[0654] MS(ES^+)$C_{16}H_{16}F_2N_2O_2$要求:306,实测:307$[M+H]^+$。

[0655] ^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.12(m,1H),6.83(m,1H),6.77-6.71(m,2H),5.35(dd,J=11.8,4.8Hz,1H),3.54(s,2H),3.45(ddd,J=19.0,11.8,1.6Hz,1H),2.74(ddd,J=18.9,4.8,1.8Hz,1H),2.07(s,6H)。

[0656] 

[0657] (3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基甲磺酸酯(中间体II)在0℃下,向来自前一步骤的产物(0.36g,1.1mmol)在DCM(5.8ml)中的溶液中添加甲磺酰氯(0.13ml,1.7mmol)和iPr_2NEt(0.30ml,1.7mmol)。将反应物搅拌1h,用DCM稀释并用$NaHCO_3$和H_2O洗涤两次。将有机层干燥并浓缩,得到标题化合物,为黄色无定形固体。产物不经进一步纯化按原样使用。MS(ES^+)$C_{17}H_{18}F_2N_2O_4S$要求:384,实测:385$[M+H]^+$。

[0658] 

[0659] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((5-氟-2H-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(实例3)和(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((5-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(实例4)在0℃下,向5-氟-1H-吲唑(14mg,0.10mmol)在DMF(0.15ml)中的溶液中添加NaH(60%的矿物油分散体,4.1mg,0.10mmol),并搅拌反应物直至不再出现气泡。然后在0℃下添加来自前一步骤的产物(20mg,0.05mmol)在DMF(0.15ml)中的溶液,并将反应物在0℃下搅拌5分钟。将反应物升温至rt,在65℃加热并搅拌1h。将反应物在MeOH中稀释并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到两种化合物。

[0660] 根据洗脱顺序,将第一洗脱产物实例3(2.2mg,5.2μmol,9%收率)指定为所示异构体。

[0661] MS(ES^+)$C_{23}H_{19}F_3N_4O$要求:424,实测:425$[M+H]^+$。

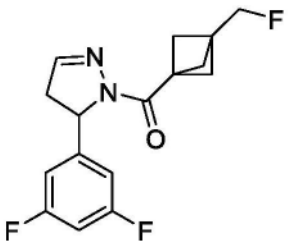
[0662] ^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.17(d,J=0.9Hz,1H),7.66-7.60(m,1H),7.35-7.30(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.09-7.06(m,1H),6.85-6.78(m,1H),6.75-6.68(m,2H),5.31(dd,J=11.8,4.9Hz,1H),4.56(s,2H),3.41(ddd,J=19.1,11.8,1.6Hz,1H),2.71(ddd,J=19.1,4.9,1.8Hz,1H),2.07(s,6H)。

[0663] 根据洗脱顺序,将第二洗脱产物实例4(1.6mg,3.7μmol,7%收率)指定为所示异构体。

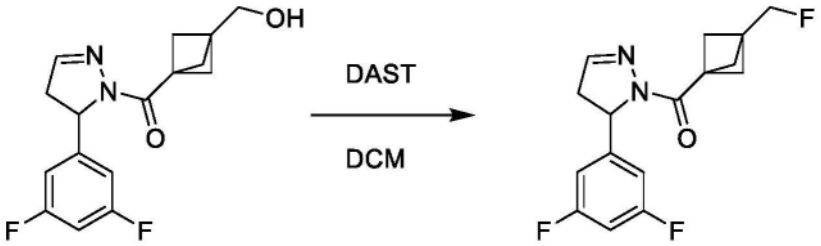
[0664] MS(ES^+)$C_{23}H_{19}F_3N_4O$要求:424,实测:425$[M+H]^+$。

[0665] ^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.99(d,J=0.9Hz,1H),7.60-7.53(m,1H),7.44-7.39(m,1H),7.25-7.19(m,1H),7.07-7.04(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.73-6.66(m,2H),5.29(dd,J=11.8,4.8Hz,1H),4.55(s,2H),3.40(ddd,J=19.1,11.8,1.7Hz,1H),2.69(ddd,J=19.0,4.8,1.8Hz,1H),2.00(s,6H)。

[0666] 实例5

[0667] 

[0668] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

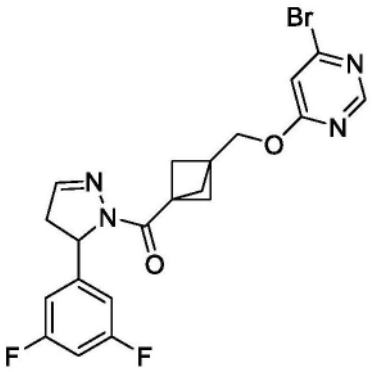
[0669] 

[0670] 在-78℃下,向中间体I(38mg,0.12mmol)在DCM(0.20ml)中的溶液中添加DAST(16μl,0.12mmol),并将混合物搅拌并升温至RT过夜。然后将反应混合物在DCM中稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,干燥,浓缩,并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(1mg,3.2μmol,2%收率),为无定形固体。

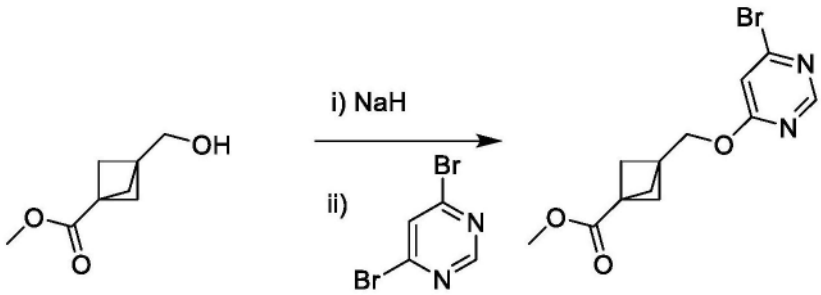
[0671] MS(ES^+)$C_{16}H_{15}F_3N_2O$要求:308,实测:309$[M+H]^+$。

[0672] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.95-6.93(m,1H),6.72-6.66(m,3H),5.31(dd,J=11.9,5.0Hz,1H),4.40(d,J=47.6Hz,2H),3.37(ddd,J=18.7,12.0,1.7Hz,1H),2.73(ddd,J=18.8,5.0,1.8Hz,1H),2.18(s,6H)。

[0673] 实例6

[0674] 

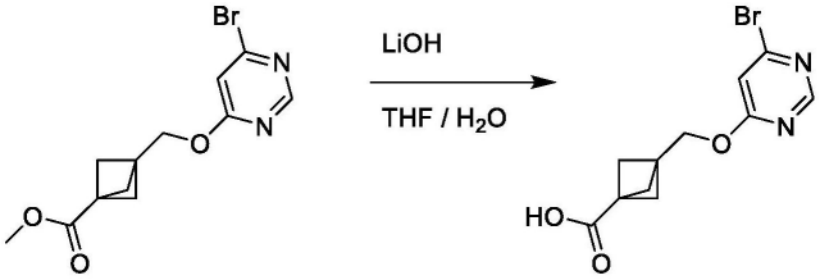
[0675] (3-(((6-溴嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

[0676] 

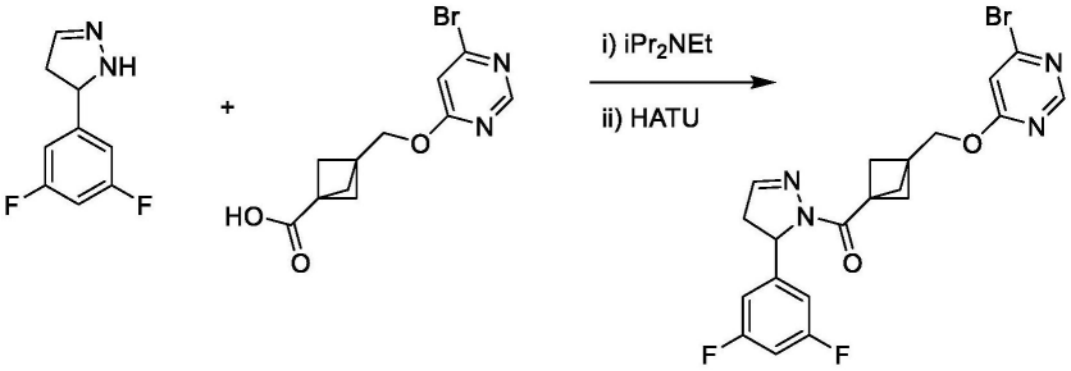
[0677] 3-(((6-溴嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0678] 在0℃下,向3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(0.13g,0.89mmol)在THF(4.4ml)中的溶液中一次性添加NaH,并在0℃下搅拌混合物15min。然后添加4,6-二溴嘧啶(0.31g,1.3mmol)并将反应物在0℃下搅拌5min,然后升温至RT。在0℃下添加更多的NaH和4,6-二溴嘧啶并使反应进行过夜。将反应物冷却至0℃,添加H_2O,并将所得混合物稀释并用

EtOAc萃取。将合并的有机层干燥浓缩,并通过快速色谱法纯化,得到标题化合物(60mg,0.19mmol,21%收率),为无色油状物。^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.60(d,J=0.9Hz,1H),7.35(d,J=1.0Hz,1H),4.43(s,2H),3.60(s,3H),1.99(s,6H)。

[0679] 

[0680] 3-(((6-溴嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(中间体III)向来自前一步骤的产物(60mg,0.19mmol)在THF(0.76ml)中的溶液中添加H_2O(0.19ml)和LiOH·H_2O(4.5mg,0.19mmol),并在0℃下搅拌溶液10分钟,然后升温至RT。一旦所有起始材料耗尽(通过TLC测定),就将反应物冷却至0℃并添加1M HCl(0.38ml,0.38mmol)直到pH低于3。浓缩溶液得到标题化合物(57mg,0.19mmol,100%收率),为白色固体,其无需进一步纯化即可使用。MS(ES$^+$)$C_{11}H_{11}BrN_2O_3$要求:298,实测:299[M+H]$^+$。

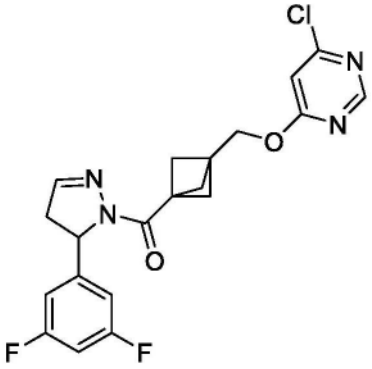
[0681] 

[0682] 步骤3:(3-(((6-溴嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮(实例6)向含有中间体III(57mg,0.19mmol)的DMF(0.63ml)溶液的烧瓶中添加iPr$_2$NEt(73μl,0.42mmol)和5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑(55mg,0.30mmol),并将混合物在0℃下搅拌5min。向溶液中添加HATU(95mg,0.24mmol)并将反应物在RT下搅拌过夜。将溶液在EtOAc和H_2O中稀释,分配,并用H_2O和盐水洗涤有机相。将水相合并并用EtOAc萃取两次。将有机层合并,干燥,浓缩,吸附到硅胶上并通过快速色谱法(10%-25%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(29mg,0.06mmol,32%收率),为黄色固体。

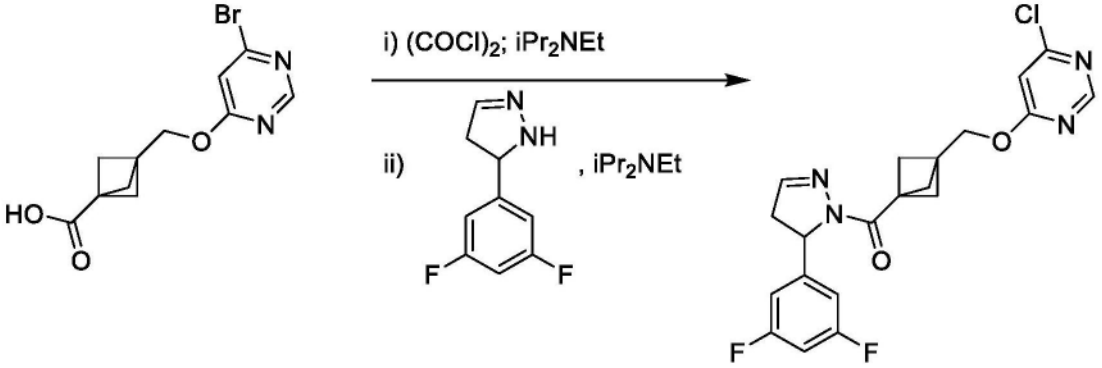
[0683] MS(ES$^+$)$C_{20}H_{17}BrF_2N_4O_2$要求:462,实测:463[M+H]$^+$。

[0684] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.50(d,J=0.9Hz,1H),7.17(d,J=0.9Hz,1H),7.15-7.11(m,1H),6.88-6.79(m,1H),6.79-6.71(m,2H),5.35(dd,J=11.8,4.8Hz,1H),4.47(s,2H),3.45(ddd,J=19.0,11.8,1.6Hz,1H),2.75(ddd,J=19.0,4.9,1.8Hz,1H),2.17(s,6H)。

[0685] 实例7

[0686] 

[0687] (3-(((6-氯嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

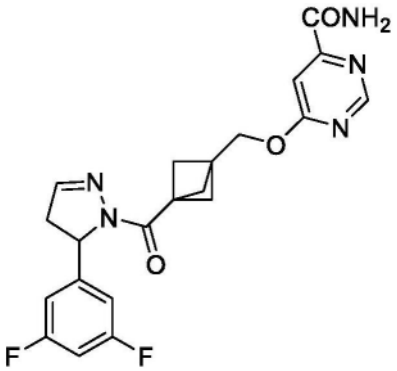
[0688] 

[0689] 向中间体III(40mg,0.13mmol)在THF(0.66ml)中的溶液中添加iPr_2NEt(82μl,0.46mmol)和一滴DMF。然后将反应物冷却至0℃。然后滴加草酰氯(50mg,0.40mmol)并在冰浴中搅拌15min。然后将烧瓶升温至RT并通过LCMS监测酸的消耗。然后将溶液浓缩,重新溶解在THF(0.50ml)中,冷却至0℃,然后滴加iPr_2NEt(1.0eq),然后滴加5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑(18μl,0.14mmol)在THF中的溶液。将反应物搅拌72h。然后将反应物在EtOAc和H_2O中稀释并搅拌5min。移出有机层,并用EtOAc萃取含水层。将有机层合并,用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(20%-70%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(52mg,0.12mmol,93%收率),为橙色固体。

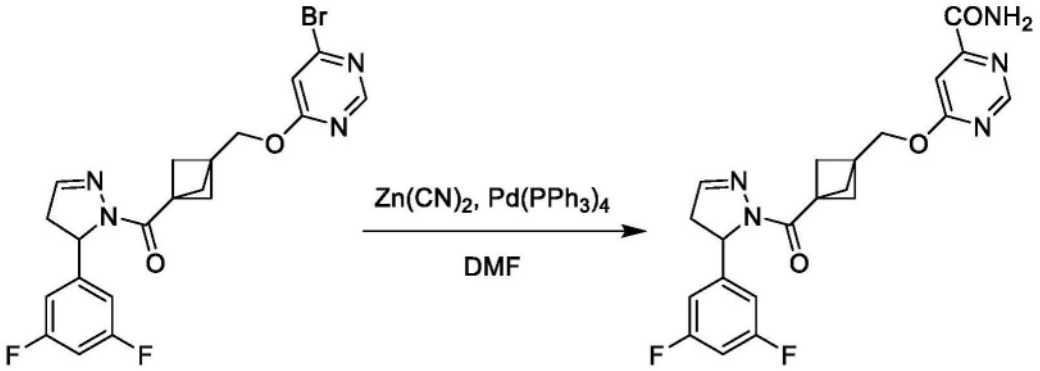
[0690] MS(ES^+)$C_{20}H_{17}ClF_2N_4O_2$要求:418,实测:419$[M+H]^+$。

[0691] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.55(d,J=0.9Hz,1H),6.95-6.93(m,1H),6.80(d,J=0.9Hz,1H),6.72-6.64(m,3H),5.31(dd,J=11.9,4.9Hz,1H),4.44(s,2H),3.37(ddd,J=18.7,11.9,1.7Hz,1H),2.73(ddd,J=18.8,5.0,1.8Hz,1H),2.18(s,6H)。

[0692] 实例8

[0693] 

[0694] 6-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲酰胺

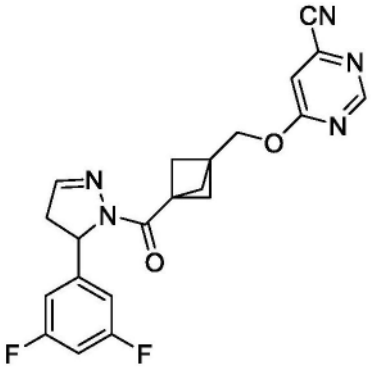
[0695] 

[0696] 将实例6化合物(18mg,0.03mmol)、$Zn(CN)_2$(5.4mg,0.04mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(4.4mg,3.8μmol)在脱气的DMF(0.25ml)中的溶液加热至90℃过夜。通过冷却至RT停止反应,然后添加分子筛,并添加0.2eq.的$Pd(PPh_3)_4$和$Zn(CN)_2$。将反应物在90℃下搅拌过夜。将反应物过滤并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(1mg,2.5μmol,6%收率),为橙色油状物。

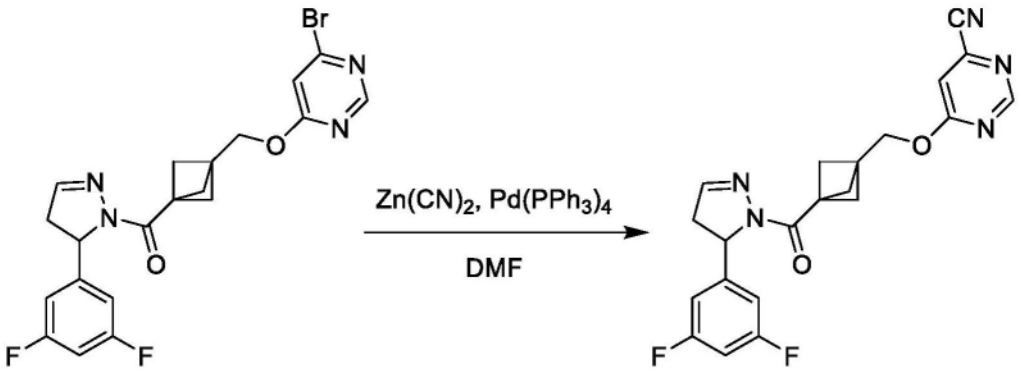
[0697] MS(ES^+)$C_{21}H_{19}F_2N_5O_3$要求:427,实测:428$[M+H]^+$。

[0698] ^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.77(d,J=1.0Hz,1H),7.42(d,J=1.1Hz,1H),7.15-7.11(m,1H),6.86-6.79(m,1H),6.78-6.71(m,2H),5.38-5.32(m,1H),4.51(s,2H),3.45(ddd,J=19.0,11.8,1.6Hz,1H),2.74(ddd,J=19.0,4.8,1.8Hz,1H),2.18(s,6H)。

[0699] 实例9

[0700] 

[0701] 6-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲腈

[0702] 

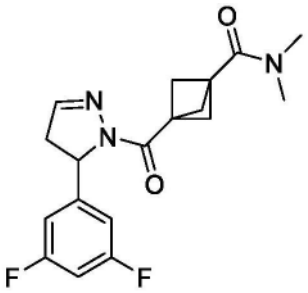
[0703] 向含有实例6化合物(30mg,0.06mmol)、$Zn(CN)_2$(10mg,0.08mmol)和$Pd(PPh_3)_4$

(7.4mg,6.4μmol)的烧瓶中添加DMF(0.32ml)并将反应物脱气并在110℃下搅拌24h。将混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤,并用EtOAc萃取含水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-100%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(1mg,2.4μmol,3.7%收率),为无色固体。

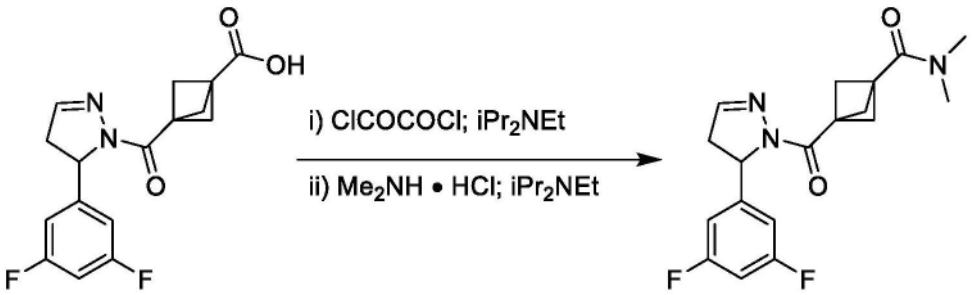
[0704] MS(ES+)$C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$要求:409,实测:410[M+H]+。

[0705] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.77(d,J=1.0Hz,1H),7.42(d,J=1.1Hz,1H),7.15-7.11(m,1H),6.86-6.79(m,1H),6.78-6.70(m,2H),5.35(dd,J=11.8,4.8Hz,1H),4.51(s,2H),3.45(ddd,J=19.0,11.8,1.6Hz,1H),2.74(ddd,J=19.0,4.8,1.8Hz,1H),2.18(s,6H)。

[0706] 实例10

[0707] 

[0708] 3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)-N,N-二甲基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

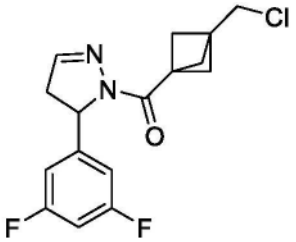
[0709] 

[0710] 在RT下向含有实例2化合物(12mg,0.03mmol)、iPr_2NEt(19μl,0.11mmol)和一滴DMF的THF(0.15ml)溶液中添加草酰氯(9.6μl,0.11mmol)并搅拌30min。将反应物浓缩并重新溶解在THF(0.15ml)中。向溶液中添加二甲胺盐酸盐(7.6mg,0.09mmol)和iPr_2NEt(19μl,0.11mmol),并将混合物搅拌过夜。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(2.6mg,7.4μmol,19%收率),为无色无定形物质。

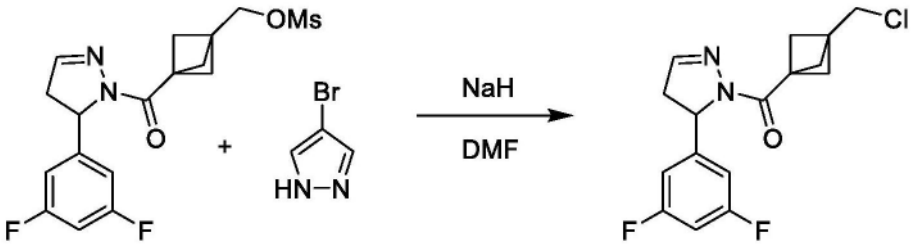
[0711] MS(ES+)$C_{18}H_{19}F_2N_3O_2$要求:347,实测:348[M+H]+。

[0712] ^{1}H NMR(600MHz,CD_3OD)δ7.27-7.21(m,1H),6.95-6.87(m,1H),6.86-6.78(m,2H),5.42(dd,J=11.8,4.7Hz,1H),3.58-3.48(m,1H),3.21(s,3H),2.99(s,3H),2.87-2.79(m,1H),2.57(s,6H)。

[0713] 实例11

[0714] 

[0715] (3-(氯甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

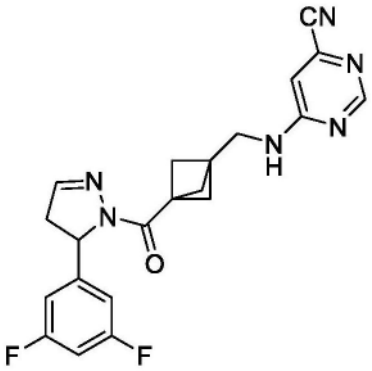
[0716] 

[0717] 向4-溴-1H-吡唑(38mg,0.26mmol)和中间体II(50mg,0.13mmol)在DMF(0.65mL)中的冷却的0℃溶液中添加NaH(60％的矿物分散体,10mg,0.26mmol),并将反应物缓慢升温至RT。然后将反应物在65℃下搅拌1h。然后将反应物浓缩,吸附到硅胶上,并通过快速色谱法(0-100％,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(35mg,0.10mmol,83％收率),为白色固体。

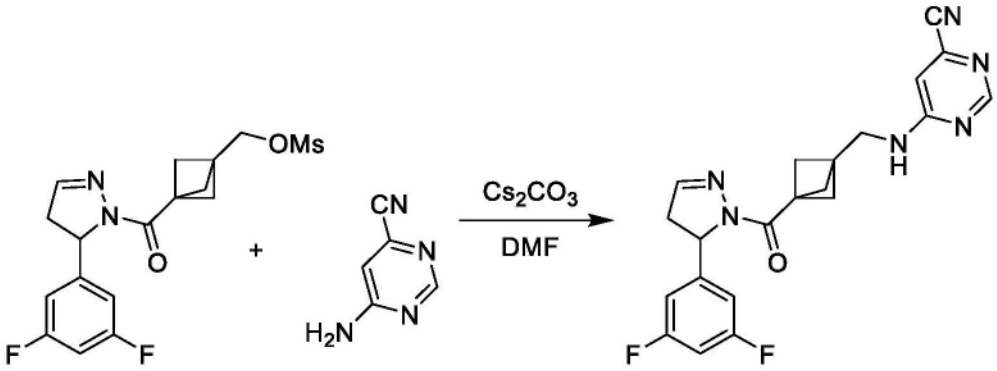
[0718] MS(ES$^+$)$C_{16}H_{15}ClF_2N_2O$要求:324,实测:325[M+H]$^+$。

[0719] ^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ7.16-7.11(m,1H),6.87-6.78(m,1H),6.78-6.71(m,2H),5.35(dd,J＝11.8,4.8Hz,1H),3.61(s,2H),3.45(ddd,J＝19.0,11.8,1.6Hz,1H),2.75(ddd,J＝19.0,4.9,1.8Hz,1H),2.12(s,6H)。

[0720] 实例12

[0721] 

[0722] 6-(((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基)嘧啶-4-甲腈

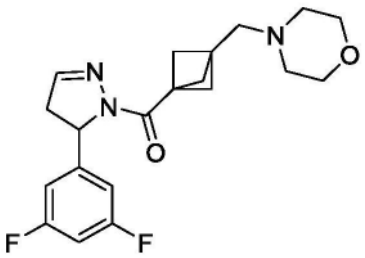
[0723] 

[0724] 向中间体II(31mg,0.081mmol)和6-氨基嘧啶-4-甲腈(19mg,0.16mmol)在DMF(0.40ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(52mg,0.16mmol),并将混合物在RT下搅拌直至完成。然后将反应物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(5.2mg,0.01mmol,15%收率),为白色固体。

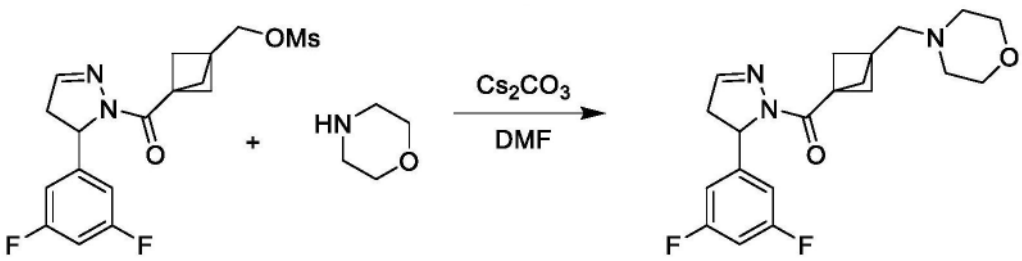
[0725] MS(ES^+)$C_{21}H_{18}F_2N_6O$要求:408,实测:409$[M+H]^+$。

[0726] ^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.46-8.38(m,1H),7.16-7.08(m,1H),6.93-6.88(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.76-6.70(m,2H),5.34(dd,J=11.8,4.8Hz,1H),3.58(s,2H),3.47-3.40(m,1H),2.77-2.70(m,1H),2.09(s,6H)。

[0727] 实例13

[0728] 

[0729] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(吗啉代甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[0730] 

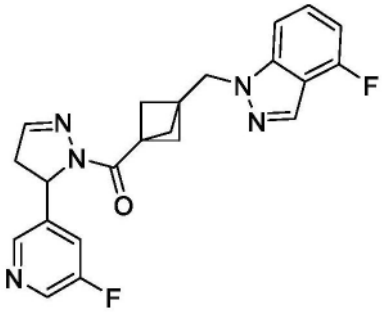
[0731] 向中间体II(20mg,0.05mmol)和吗啉(5.4μl,0.06mmol)在DMF(0.26ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(33mg,0.10mmol)并将反应物在45℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(4.9mg,0.01mmol,25%收率),为白色固体。

[0732] MS(ES^+)$C_{20}H_{23}F_2N_3O_2$要求:375,实测:376$[M+H]^+$。

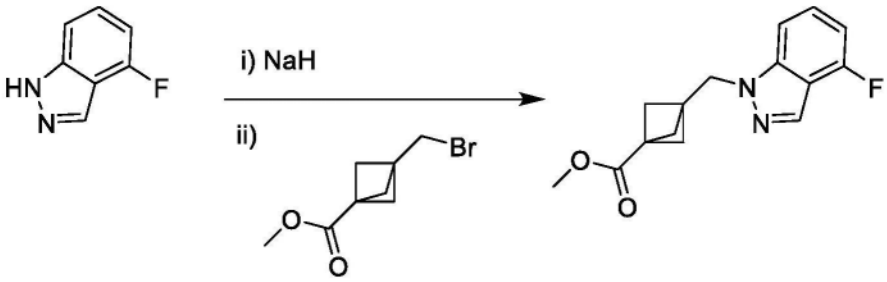
[0733] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.99-6.94(m,1H),6.74-6.61(m,3H),5.28(dd,J=11.9,5.0Hz,1H),4.04-3.94(m,4H),3.67-3.58(m,2H),3.38(ddd,J=18.8,11.9,1.6Hz,1H),

3.21(s,2H),2.97-2.86(m,2H),2.74(ddd,J＝18.8,4.9,1.7Hz,1H),2.33(s,6H)。

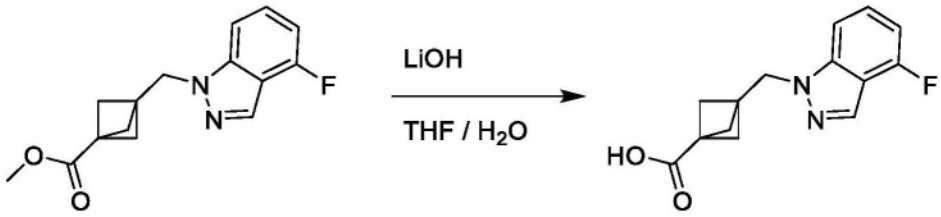
[0734] 实例14

[0735] 

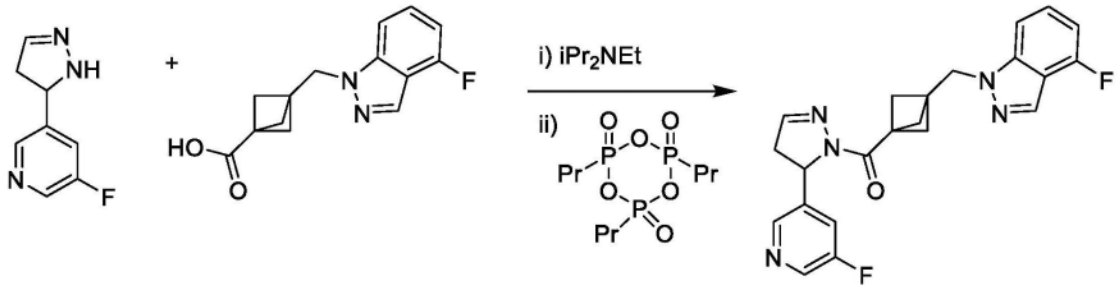
[0736] (3-((4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

[0737] 

[0738] 3-((4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯在0℃下,向4-氟-1H-吲唑(0.26g,1.9mmol)在DMF(3.2ml)中的溶液中添加NaH(84mg,2.1mmol),并搅拌混合物直至不再出现气泡。然后将3-(溴甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(0.35g,1.6mmol)的DMF(3.2ml)溶液滴加到反应中。然后将混合物在0℃下搅拌10min,升温至RT并搅拌1h。将反应物在0℃下用饱和NH_4Cl溶液淬灭,然后用EtOAc稀释。将有机层用H_2O洗涤两次,然后用盐水洗涤。将合并的有机层干燥并浓缩。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-100%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.12g,0.43mmol,26%收率),为第一洗脱化合物。上述1-烷基化吲唑异构体的指定是基于与实例22的NMR比较。^{1}HNMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J＝0.9Hz,1H),7.33-7.27(m,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),6.78(dd,J＝9.9,7.7Hz,1H),4.49(s,2H),3.62(s,3H),1.96(s,6H)。

[0739] 

[0740] 3-((4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸向来自前一步骤的产物(0.11g,0.40mmol)在THF(1.0ml)和H_2O(0.26ml)中的溶液中添加LiOH(20mg,0.84mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,然后升温至RT。用1M HCl(0.40ml,0.40mmol)淬灭反应然后将混合物浓缩并与MeCN共沸,得到标题化合物(0.14g,0.53mmol,134%收率),为白色固体。该产物无需进一步纯化即可使用。MS(ES$^+$)$C_{14}H_{13}FN_2O_2$要求:260,实测:261$[M+H]^+$。

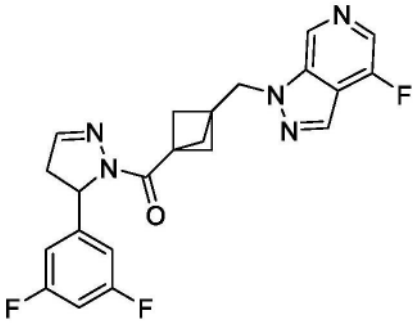
[0741] 

[0742] (3-((4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮(实例14)向来自前一步骤的产物(20mg,0.07mmol)和3-(4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶(12mg,0.077mmol)在DMF(0.25ml)中的溶液中添加iPr_2NEt(40μl,0.23mmol)并将反应物搅拌10分钟。然后添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦杂环已烷2,4,6-三氧化物(0.13ml,0.23mmol,50%在EtOAc中的溶液)并将反应物搅拌过夜。将混合物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(13mg,0.03mmol,42%收率),为黄色油状物。

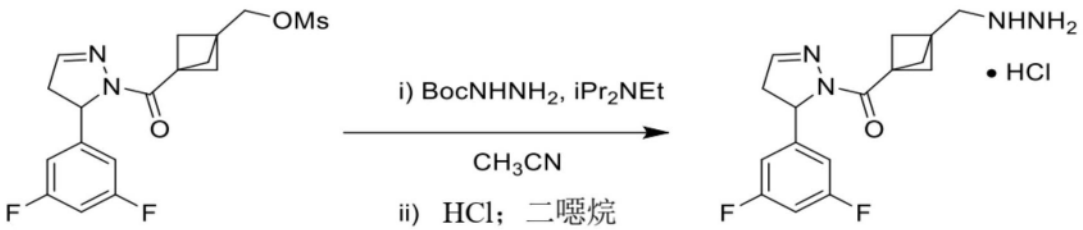
[0743] MS(ES^+)$C_{22}H_{19}F_2N_5O$要求:407,实测:408$[M+H]^+$。

[0744] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.55-8.50(m,1H),8.51-8.46(m,1H),8.16(d,J=0.9Hz,1H),7.62-7.56(m,1H),7.41-7.33(m,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.05-6.98(m,1H),6.87-6.80(m,1H),5.45(dd,J=12.0,5.3Hz,1H),4.57(s,2H),3.49(ddd,J=19.1,12.0,1.7Hz,1H),2.83(ddd,J=19.1,5.4,1.8Hz,1H).2.07(s,6H)。

[0745] 实例15

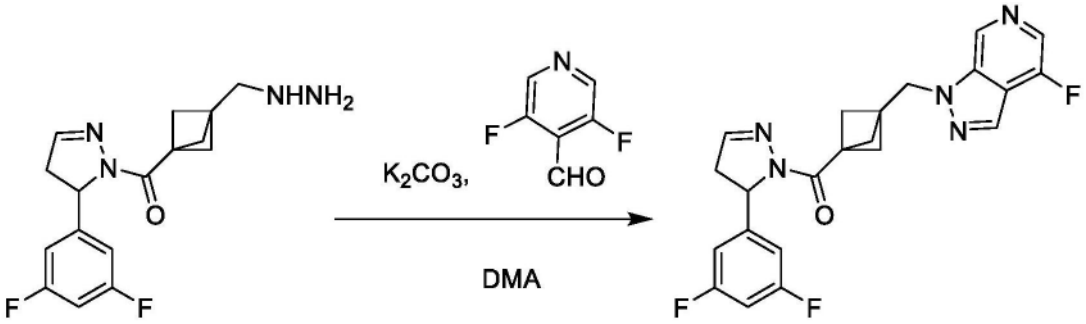
[0746] 

[0747] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((4-氟-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[0748] 

[0749] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(肼基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮盐酸盐(中间体IV)向中间体II(80mg,0.20mmol)在CH_3CN(0.20ml)中的溶液中添加肼甲酸叔丁酯(55mg,0.41mmol)和iPr_2NEt(54μl,0.31mmol)。将反应物在65℃下搅拌过夜。然后将反应物在85℃下搅拌1h。将反应物用DCM稀释,用H_2O和盐水洗涤。将有机层干燥并浓

缩。然后将粗油状物溶解在4M HCl的二噁烷溶液(0.41ml)中,并将混合物搅拌过夜。浓缩混合物,得到标题化合物(90mg,0.25mmol,121%收率),为橙色固体,其无需进一步纯化即可使用。MS(ES+)$C_{16}H_{18}F_2N_4O$要求:320,实测:321[M+H]+。

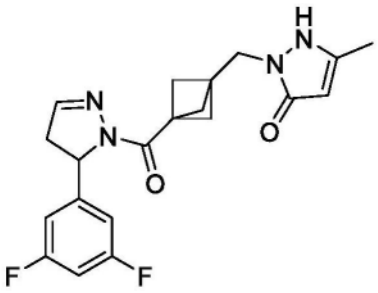
[0750] 

[0751] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((4-氟-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(实例15)向来自前一步骤的产物(40mg,0.12mmol)和3,5-二氟异烟醛(16mg,0.11mmol)在DMA(0.22ml)中的溶液中添加K_2CO_3(39mg,0.28mmol)并将反应物在120℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(0.8mg,1.8μmol,1.6%收率),为橙色固体。

[0752] MS(ES+)$C_{22}H_{18}F_3N_5O$要求:425,实测:426[M+H]+。

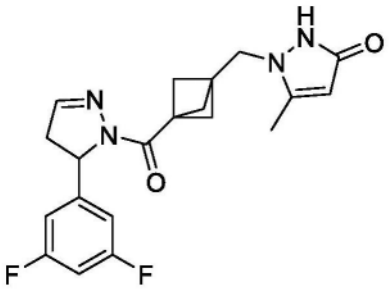
[0753] ^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.97(d,J=1.4Hz,1H),8.28(d,J=0.8Hz,1H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),6.90-6.88(m,1H),6.71-6.64(m,1H),6.64-6.59(m,2H),5.26(dd,J=11.9,4.9Hz,1H),4.70(s,2H),3.33(ddd,J=18.8,11.9,1.7Hz,1H),2.70(ddd,J=18.3,4.7,1.5Hz,1H),2.10(s,6H)。

[0754] 实例16

[0755] 

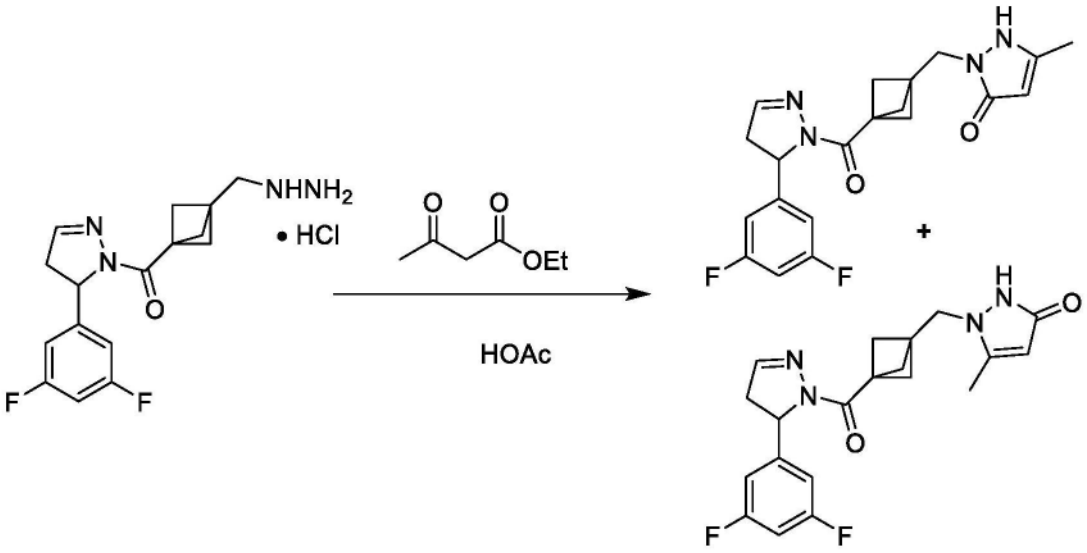
[0756] 2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-5-甲基-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮(16a)

[0757] 以及

[0758] 

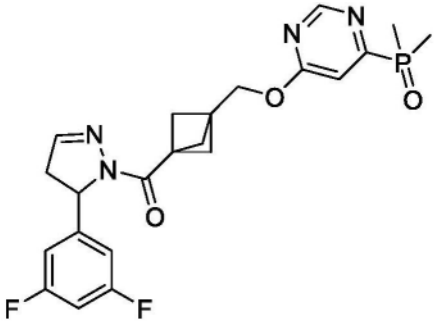
[0759] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲

基)-5-甲基-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮(16b)

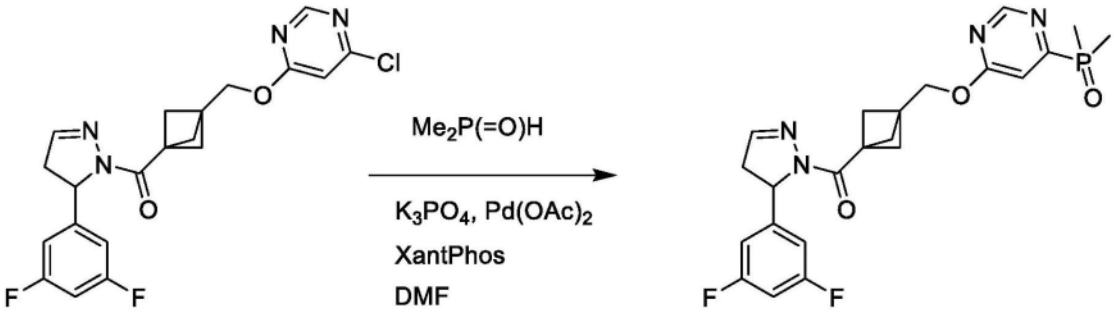
[0760] 

[0761] 向中间体IV(93mg,0.26mmol)在冰AcOH(1.3ml)中的溶液中添加3-氧代丁酸乙酯(33μl,0.26mmol),并将所得溶液在100℃下搅拌24h。蒸发溶剂并将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物的混合物,为灰白色固体(8.1mg,0.021mmol,8%收率)。MS(ES^+)$C_{20}H_{20}F_2N_4O_2$要求:386,实测:387$[M+H]^+$。

[0762] 实例17

[0763] 

[0764] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((6-(二甲基磷酰基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[0765] 

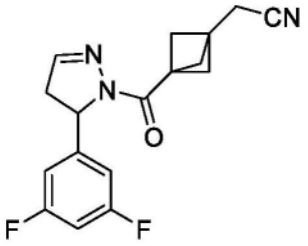
[0766] 向实例7化合物(12mg,0.02mmol)和二甲基氧化膦(3.4mg,0.04mmol)在DMF(53μl)中的溶液中添加K_3PO_4(7.4mg,0.03mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.65mg,2.9μmol)和XantPhos(1.6mg,2.9 6μmol)。将反应物用N_2吹扫并在120℃下搅拌过夜。将反应物通过CELITE®塞过滤并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-

90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(0.4mg,0.86μmol,3.0%收率),为无定形固体。

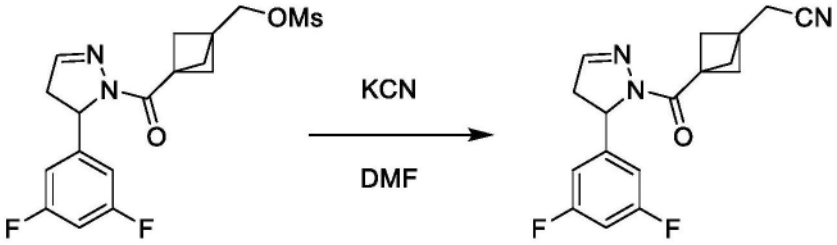
[0767] MS(ES+)$C_{22}H_{23}F_2N_4O_3P$要求:460,实测:461[M+H]+。

[0768] 1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.85(d,J=1.3Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),7.15-7.11(m,1H),6.89-6.79(m,1H),6.78-6.70(m,2H),5.35(dd,J=11.8,4.8Hz,1H),4.52(s,2H),3.48-3.41(m,1H),2.74(ddd,J=19.0,4.9,1.8Hz,1H),2.18(s,6H),1.81(s,3H),1.78(s,3H)。

[0769] 实例18

[0770] 

[0771] 2-(3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)乙腈

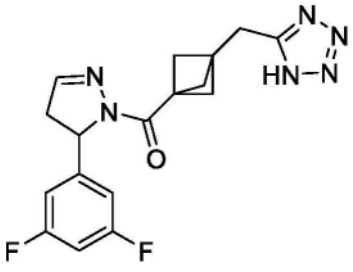
[0772] 

[0773] 向中间体II(60mg,0.16mmol)在DMF(0.39ml)中的溶液中添加KCN(51mg,0.78mmol),并将所得混合物在65℃下搅拌过夜。将反应物用DCM稀释并用H_2O(2x)和盐水洗涤。用DCM萃取含水层。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥并浓缩,得到标题化合物(40mg,0.12mmol,82%收率),为浅棕色固体,其无需进一步纯化。

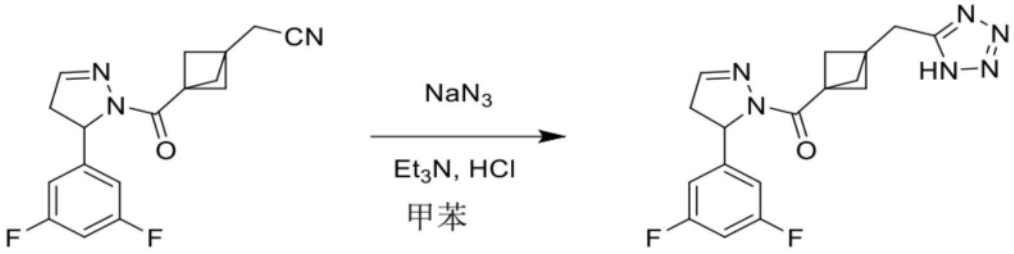
[0774] MS(ES+)$C_{17}H_{15}F_2N_3O$要求:315,实测:316[M+H]+。

[0775] 1H NMR(DMSO-d_6)δ:7.20-7.27(m,1H),7.04-7.17(m,1H),6.74-6.87(m,2H),5.25-5.40(m,1H),3.38-3.49(m,1H),2.80-2.90(m,2H),2.66-2.77(m,1H),2.02-2.12(m,6H)。

[0776] 实例19

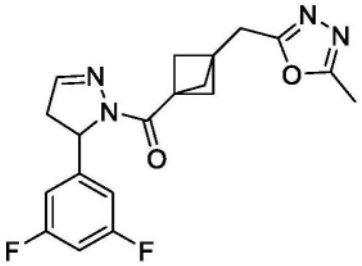
[0777] 

[0778] (3-((1H-四唑-5-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

[0779] 

[0780] 向实例18化合物(36mg,0.11mmol)在甲苯(0.40ml)中的溶液中添加Et_3N(32μl,0.23mmol)、HCl(4M的二噁烷溶液,57μl,0.23mmol)和NaN_3(15mg,0.23mmol),并将所得混合物在120℃下搅拌过夜。向反应中添加甲苯(0.40ml)、以及NaN_3(15mg)、Et_3N(32μl)和HCl(4M的二噁烷溶液,57μl),并将混合物在120℃下再加热7h。将反应物用EtOAc稀释,用HCl水溶液(0.25M)洗涤,然后用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到标题化合物(34mg,0.10mmol,83%收率),为灰白色固体。MS(ES^+)$C_{17}H_{16}F_2N_6O$要求:358,实测:359$[M+H]^+$。

[0781] 实例20

[0782] 

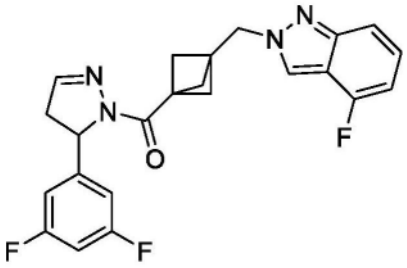
[0783] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[0784] 将实例19化合物(34mg,0.095mmol)在Ac_2O(0.60ml,6.4mmol)中的溶液在150℃下搅拌过夜。将反应物用EtOAc稀释并用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。将含水层用EtOAc萃取。将合并的有机物经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(2.1mg,5.64μmol,4.94%收率),为黄色无定形物质半固体。

[0785] MS(ES^+)$C_{19}H_{18}F_2N_4O_2$要求:372,实测:373$[M+H]^+$。

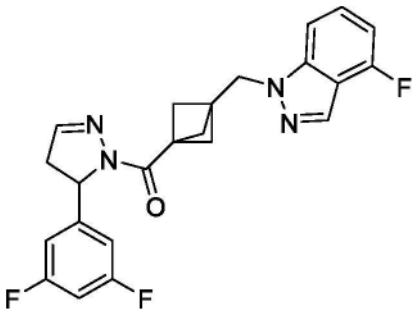
[0786] ^1H NMR(DMSO-d6)δ:7.19-7.23(m,1H),7.08-7.16(m,1H),6.75-6.83(m,2H),5.23-5.40(m,1H),3.41(ddd,J=18.9,12.1,1.4Hz,1H),3.03-3.12(m,2H),2.69(ddd,J=18.9,4.9,1.8Hz,1H),2.43-2.48(m,3H),2.02-2.07(m,6H)。

[0787] 实例21和22

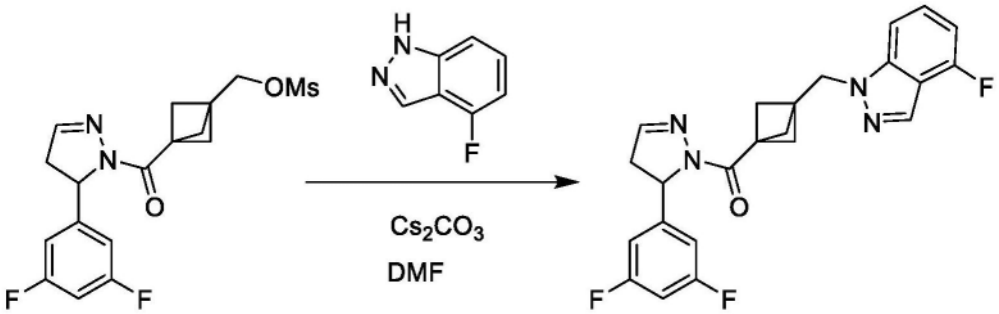
[0788] 

[0789] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((4-氟-2H-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(实例21)

[0790] 以及

[0791] 

[0792] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((4-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(实例22)

[0793] 

[0794] 向中间体II(20mg,0.052mmol)在DMF(0.26ml)中的悬浮液中添加4-氟-1H-吲唑(14mg,0.10mmol)和Cs_2CO_3(34mg,0.10mmol)并将所得混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物用TFA酸化并通过注射器式过滤器过滤。将滤液通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=50-90%;12min;柱:C18)纯化,得到两种化合物。

[0795] 第一洗脱产物实例21是棕色固体(4.4mg,8.17μmol,16%收率),根据洗脱顺序和ROESY NMR分析,指定为所示异构体的TFA盐。

[0796] MS(ES^+)$C_{23}H_{19}F_3N_4O$要求:424,实测:425$[M+H]^+$。

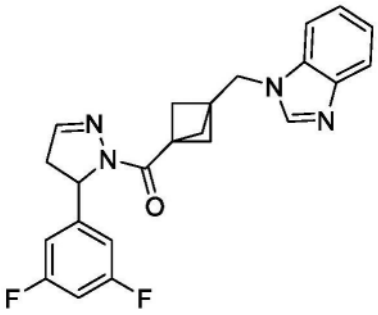
[0797] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.97-7.94(m,1H),7.52-7.47(m,1H),7.23-7.17(m,1H),6.90-6.87(m,1H),6.74-6.65(m,2H),6.65-6.61(m,2H),5.27(dd,J=11.9,4.9Hz,1H),4.55(s,2H),3.33(ddd,J=18.8,11.9,1.6Hz,1H),2.69(ddd,J=18.8,4.9,1.8Hz,1H),2.14(s,6H)。

[0798] 第二洗脱产物实例22是棕色固体(6.3mg,0.012mmol,22%收率),根据洗脱顺序,指定为所示异构体的TFA盐。

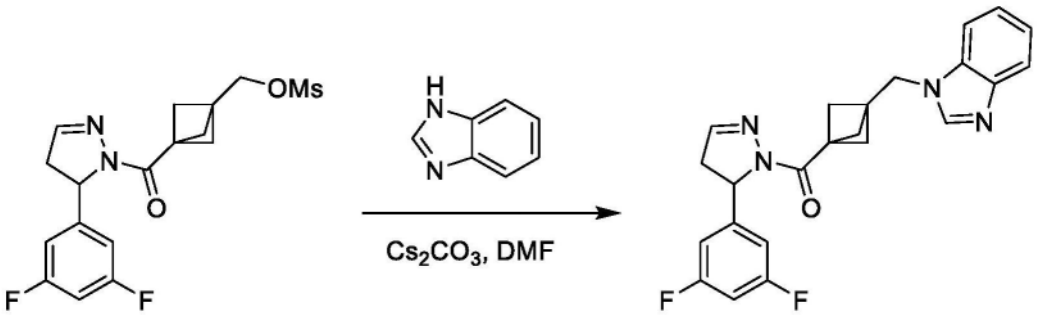
[0799] MS(ES^+)$C_{23}H_{19}F_3N_4O$要求:424,实测:425[M+H]

[0800] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.09-8.03(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.17-7.13(m,1H),6.88-6.84(m,1H),6.80-6.75(m,1H),6.69-6.64(m,1H),6.63-6.58(m,2H),5.26(dd,J=11.9,4.9Hz,1H),4.52(s,2H),3.31(ddd,J=18.8,12.0,1.6Hz,1H),2.68(ddd,J=18.8,5.0,1.8Hz,1H),2.07(s,6H)。

[0801] 实例23

[0802] 

[0803] (3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

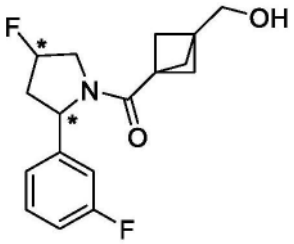
[0804] 

[0805] 向中间体II(20mg,0.052mmol)在DMF(0.26ml)中的悬浮液中添加1H-苯并[d]咪唑(12mg,0.10mmol)和Cs_2CO_3(34mg,0.10mmol)并将所得混合物在25℃下搅拌3h。将反应混合物通过注射器式过滤器过滤,并将滤液通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到呈TFA盐形式的标题化合物(17mg,0.032mmol,62%收率),为白色固体。

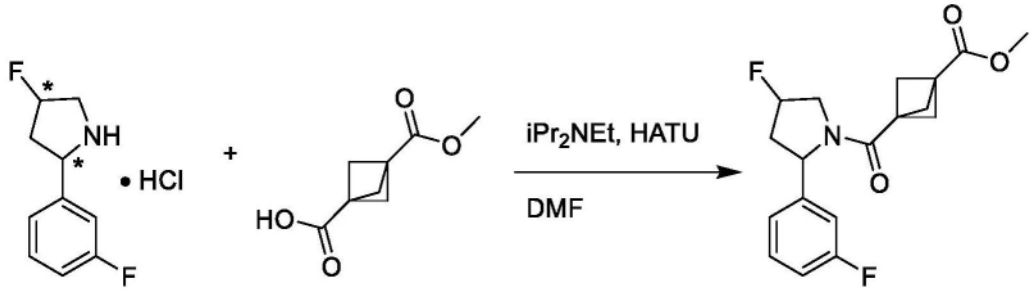
[0806] MS(ES^+)$C_{23}H_{20}F_2N_4O$要求:406,实测:407$[M+H]^+$。

[0807] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.21(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=7.8Hz,1H),7.61-7.45(m,2H),7.15(s,1H),7.13-7.07(m,1H),6.76(d,J=7.4Hz,2H),5.33-5.24(m,1H),4.64(s,2H),~3.3(1m,1H,under H_2O peak,implied)2.72-2.61(m,1H),1.99(s,6H)。

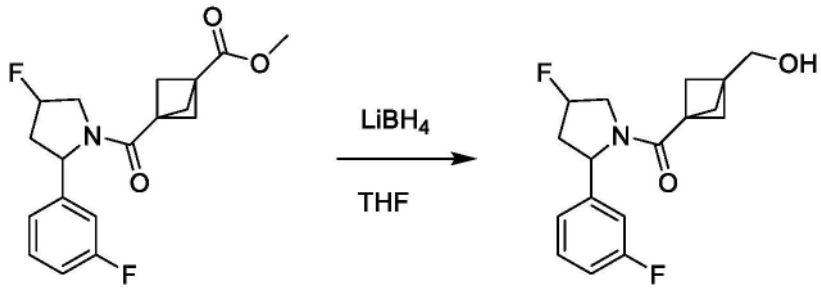
[0808] 实例24

[0809] 

[0810] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[0811] 

[0812] 3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯向4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷盐酸盐(1.5g,6.8mmol,由于星号手性中心的相对立体化学而形成的非对映异构体的混合物)在DMF(34ml)中的溶液中添加3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(1.2g,6.8mmol)、iPr_2NEt(3.6ml,20mmol)和HATU(3.9g,10mmol)并将所得混合物在25℃下搅拌过夜。减压除去挥发物。将反应混合物用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$和饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-100%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物,为橙色泡沫固体。MS(ES^+)$C_{18}H_{19}F_2NO_3$要求:335,实测:336$[M+H]^+$。

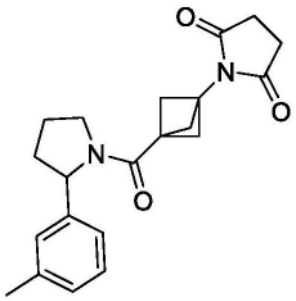
[0813] 

[0814] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(实例24)向来自前一步骤的产物(0.81g,2.4mmol)在THF(4.0ml)中的悬浮液中添加$LiBH_4$(79mg,3.6mmol),并将所得混合物在0℃下搅拌3h。在0℃下添加附加的1.5eq.的$LiBH_4$并将反应混合物搅拌6h。添加1M HCl淬灭反应混合物。将反应混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。分离各层,并将有机层用饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-100%DCM的10:1:0.1DCM:MeOH:NH_4OH溶液)纯化,得到标题化合物(0.54g,1.8mmol,73%收率),为白色固体。

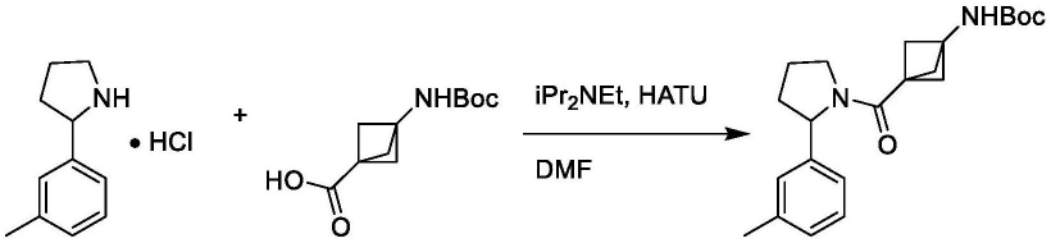
[0815] MS(ES^+)$C_{17}H_{19}F_2NO_2$要求:307,实测:308$[M+H]^+$。

[0816] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.41-7.24(m,1H),7.09-6.81(m,3H),5.48-5.08(m,2H),4.63-4.34(m,1H),4.15-3.65(m,2H),3.23-3.14(m,2H),2.77-2.42(m,1H),2.33-2.06(m,1H),1.95(s,3H),1.70-1.49(m,3H)。

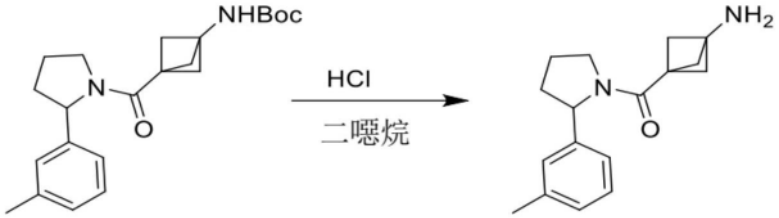
[0817] 实例25

[0818] 

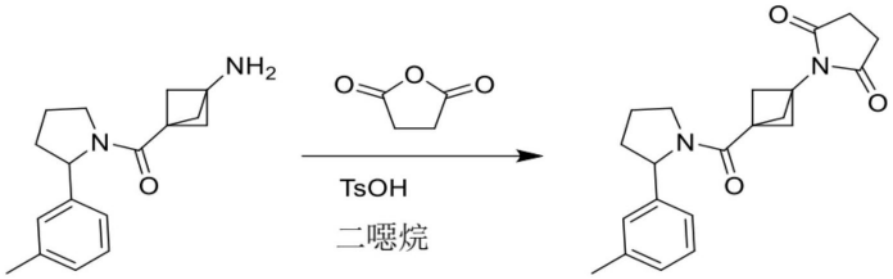
[0819] 1-(3-(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)吡咯烷-2,5-二酮

[0820] 

[0821] (3-(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯使用与实例24所述类似的程序,由3-((叔丁氧基羰基)氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸和2-(间甲苯基)吡咯烷合成标题化合物。

[0822] 

[0823] (3-氨基二环[1.1.1]戊-1-基)(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐在0℃下,向来自前一步骤的产物(0.13g,0.34mmol)在MeOH(0.69ml)中的溶液中滴加4M HCl的二噁烷溶液(0.86ml,3.4mmol),并搅拌所得混合物并使其缓慢升温至RT。减压除去挥发物,得到标题化合物,为灰色固体。MS(ES+)$C_{17}H_{22}N_2O$要求:270,实测:271[M+H]+。

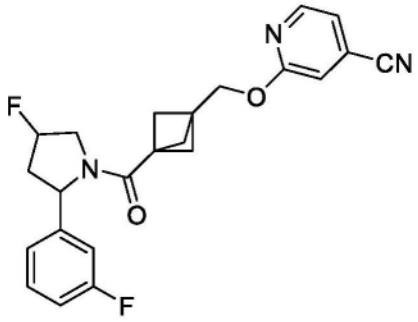
[0824] 

[0825] 1-(3-(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)吡咯烷-2,5-二酮(实例25)向来自前一步骤的产物(20mg,0.074mmol)在二噁烷(0.74ml)中的溶液中添加琥珀酸酐(8.1mg,0.081mmol)和对甲苯磺酸(1.4mg,7.4μmol)并将所得混合物在80℃下搅拌6h。减压浓缩反应混合物并将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=20%-60%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(2.4mg,6.8μmol,9%收率),为白色固体。

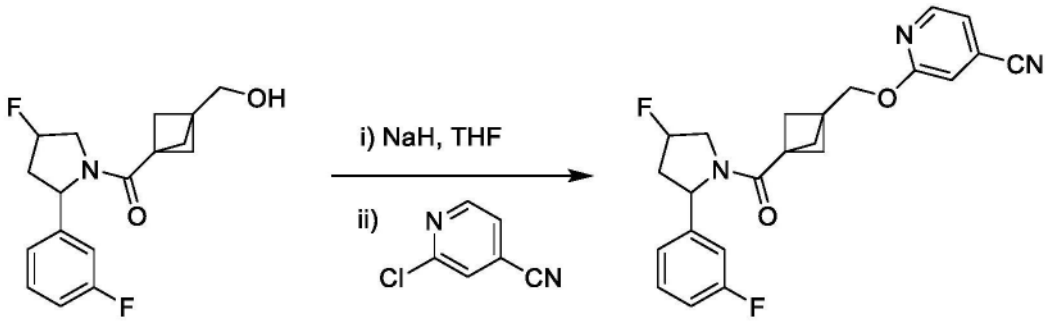
[0826] MS(ES+)$C_{21}H_{24}N_2O_3$要求:352,实测:353[M+H]+。

[0827] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.20(dt,J=45.7,7.6Hz,1H),7.03(dd,J=38.8,7.5Hz,1H),6.96-6.84(m,2H),5.23-4.98(m,1H),3.83(td,J=9.0,3.6Hz,1H),3.49-3.42(m,1H),2.58(s,2H),2.53(s,3H),2.47(s,2H),2.36-2.07(m,7H),1.94-1.74(m,2H),1.69-1.52(m,1H)。

[0828] 实例26

[0829] 

[0830] 2-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)异烟腈

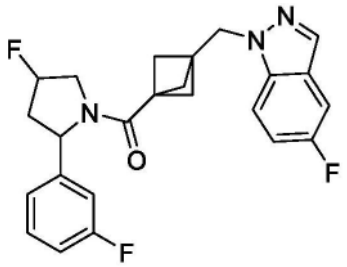
[0831] 

[0832] 向实例24化合物(80mg,0.26mmol)在THF(1.301ml)中的冷却的0℃溶液中添加NaH(60％的矿物油分散体,11mg,0.29mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌0.5h并添加2-氯异烟腈(43.3mg,0.312mmol)。使反应混合物升温至RT过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并用H_2O洗涤。分离各层,并将有机层用饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-100％DCM的9:1:0.1DCM:MeOH:NH_4OH溶液)纯化。产物在空隙体积中洗脱并且是不纯的。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A＝0.1％TFA/H_2O,B＝0.1％TFA/MeCN;梯度:B＝40-80％;20min;柱:C18)重新纯化,得到标题化合物(29.8mg,0.073mmol,28.0％收率),为白色固体。

[0833] MS(ES^+)$C_{23}H_{21}F_2N_3O_2$要求:409,实测:410$[M+H]^+$。

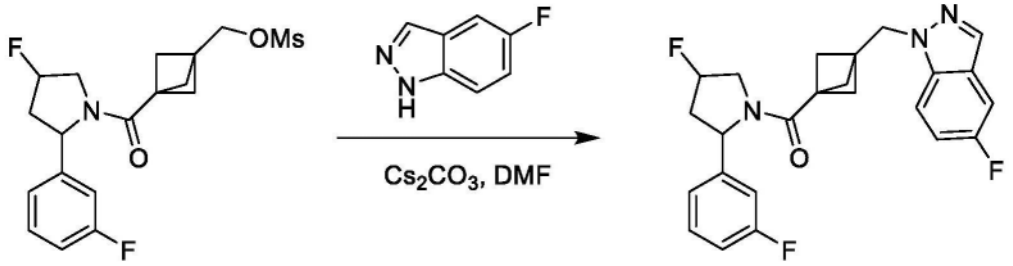
[0834] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.32-8.12(m,1H),7.37-7.20(m,1H),7.12-6.83(m,5H),5.49-5.16(m,2H),4.49-4.20(m,2H),4.20-3.87(m,2H),2.68-2.26(m,2H),2.19(s,3H),1.93-1.77(m,3H)。

[0835] 实例27

[0836] 

[0837] (3-((5-氟-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-

[0838] 1-基)甲酮

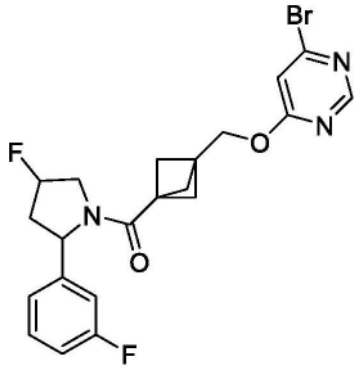
[0839] 

[0840] 向3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基甲磺酸酯(40mg,0.10mmol)在DMF(0.50ml)中的悬浮液中添加5-氟-1H-吲唑(15mg,0.11mmol)和Cs_2CO_3(67mg,0.21mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌4h,然后在40℃下搅拌过夜。减压除去挥发物。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=30-70%;20min;柱:C18)纯化,得到呈TFA盐形式的标题化合物(21mg,0.040mmol,38%收率),为白色固体。1-N吲唑异构体结构通过ROESY NMR证实,并且是待洗脱的第二产物。

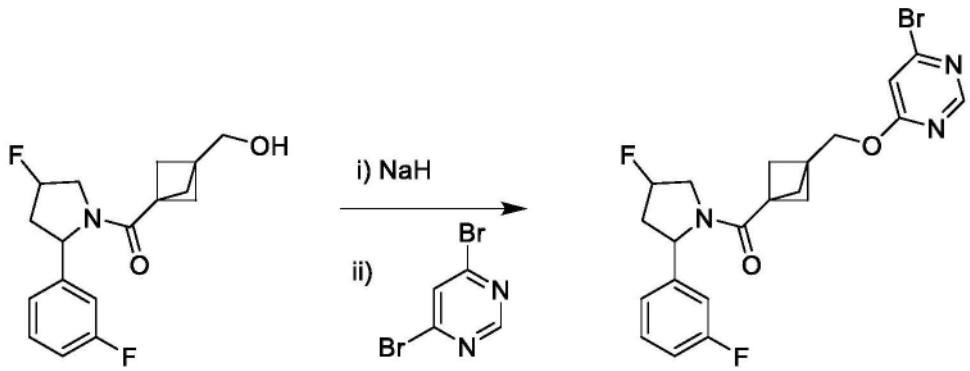
[0841] MS(ES+)$C_{24}H_{22}F_3N_3O$要求:425,实测:426$[M+H]^+$。

[0842] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.10-7.93(m,1H),7.74-7.56(m,1H),7.56-7.47(m,1H),7.36-7.19(m,2H),7.04-6.82(m,3H),5.41-5.12(m,2H),4.64-4.37(m,2H),4.08-3.64(m,2H),2.69-2.34(m,1H),2.27-2.01(m,1H),1.97-1.88(m,3H),1.63-1.47(m,3H)。

[0843] 实例28

[0844] 

[0845] (3-(((6-溴嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

[0846] 

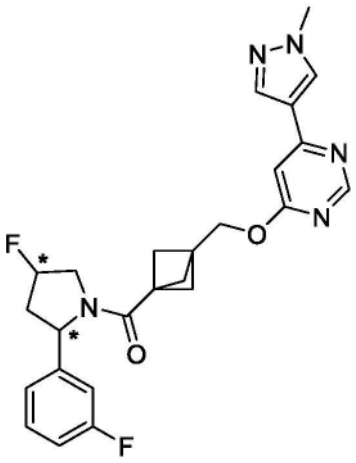
[0847] 在N_2下向实例24化合物(29mg,0.095mmol)在THF(0.47ml)中的冷却的0℃溶液中添加NaH(60%的矿物油分散体,4.2mg,0.10mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌0.5h,添加4,6-二溴嘧啶(27mg,0.11mmol),并搅拌反应混合物并使其升温至RT过夜。将反应混合物在40

℃下搅拌5h。将反应混合物冷却至0℃,在N_2气氛下添加附加的NaH(60%的矿物油分散体,4.2mg,0.10mmol),在0℃下搅拌15min,并在0℃下添加附加的4,6-二溴嘧啶(27mg,0.11mmol)。使反应混合物升温至RT,然后在40℃下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,添加H_2O,并分离各层。用EtOAc萃取水相,并将合并的有机层用H_2O洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,并通过快速色谱法(0-50 9:1:0.1DCM:MeOH:NH_4OH的DCM溶液)纯化,得到标题化合物(22mg,0.047mmol,50%收率),为黄色固体。

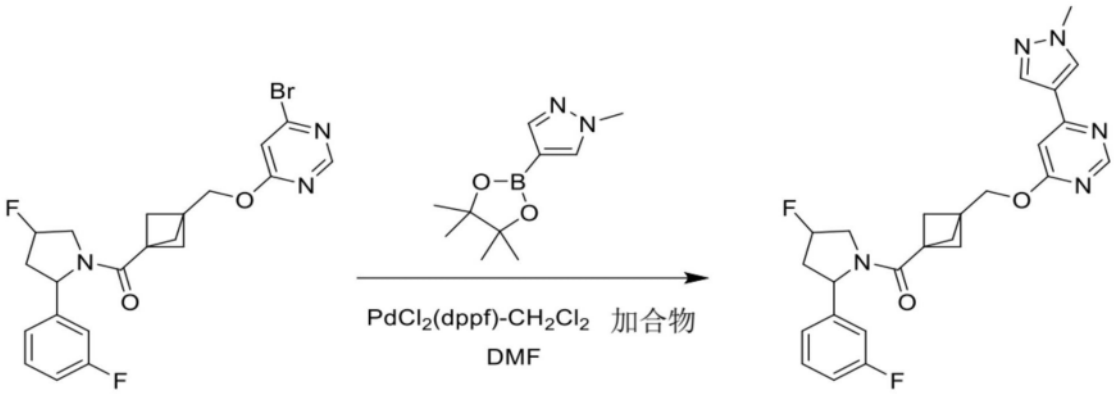
[0848] MS(ES$^+$)$C_{21}H_{20}BrF_2N_3O_2$要求:463/465,实测:464/466[M+H]$^+$。

[0849] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.65-8.51(m,1H),7.45-7.23(m,2H),7.09-6.85(m,3H),5.46-5.17(m,2H),4.51-4.25(m,2H),4.13-3.73(m,2H),2.33-2.20(m,1H),2.16-1.97(m,4H),1.80-1.61(m,3H)。

[0850] 实例29和30

[0851] 

[0852] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[0853] 

[0854] 用N_2吹扫1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(11mg,0.053mmol)、Na_2CO_3(40μl,0.081mmol)和实例28化合物(19mg,0.040mmol)在DMF(0.4ml)中的溶液,添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(3mg,4.0μmol),再次用N_2吹扫混合物,并将反应混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和$NaHCO_3$洗涤。分离各层,并将有机层用饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,并通过快速色谱法(0-100%9:1:0.1DCM:MeOH:NH_4OH的DCM溶液)纯化,得到标题化合物(4.2mg,9.0μmol,22%收率),为两种非对映异构体产物,为白色固体。

[0855] 实例29：

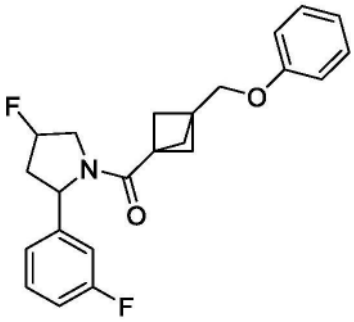
[0856] MS(ES+)$C_{25}H_{25}F_2N_5O_2$要求：465，实测：466[M+H]+。

[0857] 1H NMR(600MHz，DMSO-d_6)δ8.70-8.08(m，2H)，7.68-7.25(m，2H)，7.21-6.85(m，4H)，5.52-5.13(m，2H)，4.13-3.69(m，7H)，2.16-2.04(m，3H)，1.86-1.46(m，2H)，1.29-1.05(m，3H)。

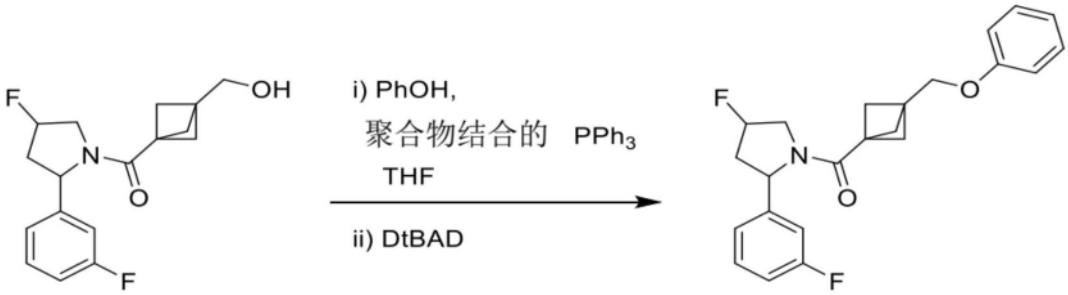
[0858] 实例30：

[0859] MS(ES+)$C_{25}H_{25}F_2N_5O_2$要求：465，实测：465。

[0860] 实例31

[0861] 

[0862] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(苯氧基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

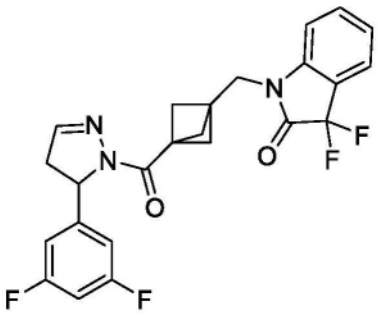
[0863] 

[0864] 向实例24化合物(20mg，0.065mmol)在THF(0.32ml)中的溶液中添加苯酚(8.0mg，0.085mmol)和聚合物结合的PPh_3(3mmol/g，43mg，0.13mmol)并将所得混合物在25℃下搅拌10min。添加DtBAD(19mg，0.085mmol)并将反应混合物在25℃下搅拌过夜。将反应混合物通过CELITE®过滤，将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(0-100％EtOAc的己烷溶液)纯化。将粗产物通过质量触发制备型HPLC(流动相：A＝0.1％TFA/H_2O，B＝0.1％TFA/MeCN；梯度：B＝10-90％；12min；柱：C18)重新纯化，得到标题化合物(13mg，0.033mmol，51％收率)，为橙色固体。

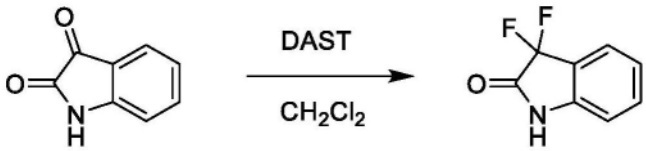
[0865] MS(ES+)$C_{23}H_{23}F_2NO_2$要求：383，实测：384[M+H]+。

[0866] 1H NMR(600MHz，DMSO-d_6)δ7.43-7.31(m，1H)，7.31-7.21(m，2H)，7.09-6.81(m，6H)，5.50-5.19(m，2H)，4.14-3.75(m，4H)，2.75-2.55(m，1H)，2.33-2.05(m，4H)，1.83-1.67(m，3H)。

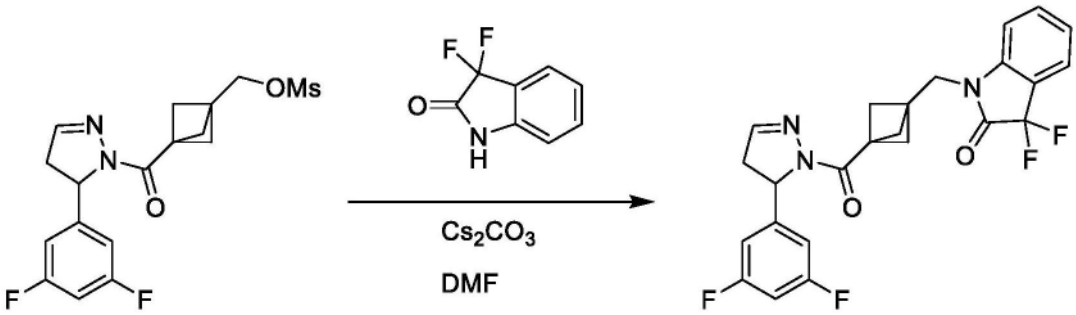
[0867] 实例32

[0868] 

[0869] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3,3-二氟二氢吲哚-2-酮

[0870] 

[0871] 3,3-二氟二氢吲哚-2-酮向二氢吲哚-2,3-二酮(30mg,0.20mmol)在DCM(1.3ml)中的冷却的-78℃悬浮液中添加DAST(67μl,0.51mmol),并将所得混合物在-78℃下搅拌10min,然后使其升温至RT过夜。将反应物用饱和$NaHCO_3$淬灭,用DCM和H_2O稀释,并将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,减压浓缩,并通过快速色谱法(0-50%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(24mg,0.14mmol,69%收率),为黄色固体。:^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.78(s,1H),7.56(d,J=7.3Hz,1H),7.49-7.41(m,1H),7.20-7.14(m,1H),6.93(d,J=7.9Hz,1H)。

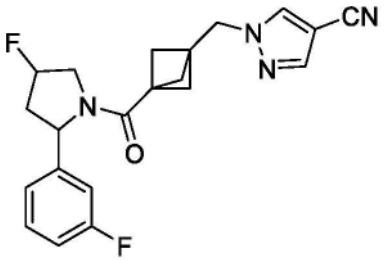
[0872] 

[0873] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3,3-二氟二氢吲哚-2-酮(实例32)向中间体II(20mg,0.052mmol)在DMF(0.26ml)中的溶液中添加3,3-二氟吲哚啉-2-酮(9.7mg,0.057mmol)和Cs_2CO_3(17mg,0.052mmol)并将所得混合物在25℃下搅拌过夜。将反应混合物用TFA酸化,通过注射器式过滤器过滤,并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=40-80%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(13mg,0.028mmol,53%收率),为白色固体。

[0874] MS(ES^+)$C_{24}H_{19}F_4N_3O_2$要求:457,实测:458$[M+H]^+$。

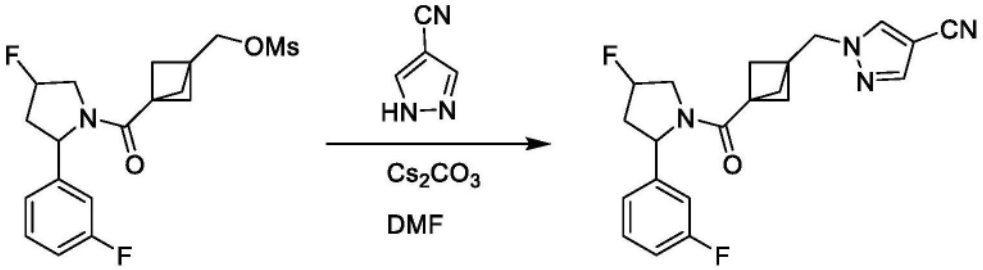
[0875] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.58-7.52(m,1H),7.51-7.43(m,1H),7.20-7.13(m,1H),6.93-6.85(m,2H),6.71-6.64(m,1H),6.64-6.59(m,2H),5.32-5.21(m,1H),3.83(d,J=2.2Hz,2H),3.40-3.28(m,1H),2.75-2.65(m,1H),2.15(s,6H)。

[0876] 实例33

[0877] 

[0878] 1-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吡唑-

[0879] 4-甲腈

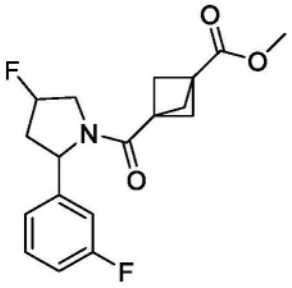
[0880] 

[0881] 向(3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基甲磺酸酯(20mg,0.052mmol)在DMF(0.50ml)中的悬浮液中添加1H-吡唑-4-甲腈(9.6mg,0.10mmol)和Cs_2CO_3(34mg,0.10mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌4h,并且然后在40℃下搅拌过夜。减压除去挥发物。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=30-70%;20min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(9.1mg,0.024mmol,46%收率),为白色固体。

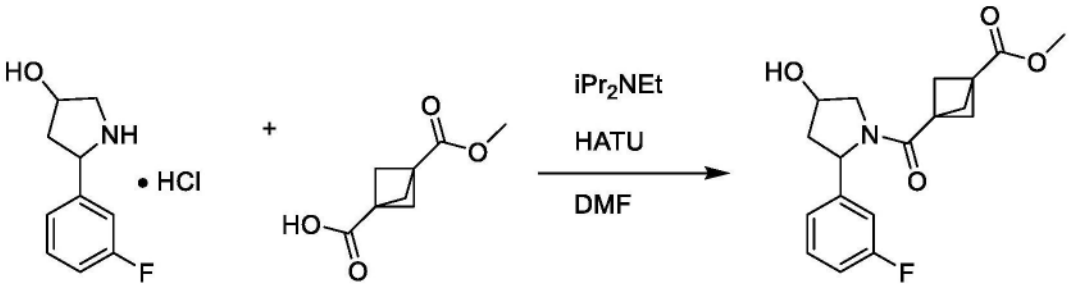
[0882] MS(ES^+)$C_{21}H_{20}F_2N_4O$要求:382,实测:383$[M+H]^+$。

[0883] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.63-8.38(m,1H),8.15-7.95(m,1H),7.44-7.23(m,1H),7.08-6.85(m,3H),5.45-5.14(m,2H),4.39-4.13(m,2H),4.07-3.70(m,2H),2.78-2.53(m,1H),2.24-2.02(m,1H),1.97(d,J=4.1Hz,3H),1.69-1.47(m,3H)。

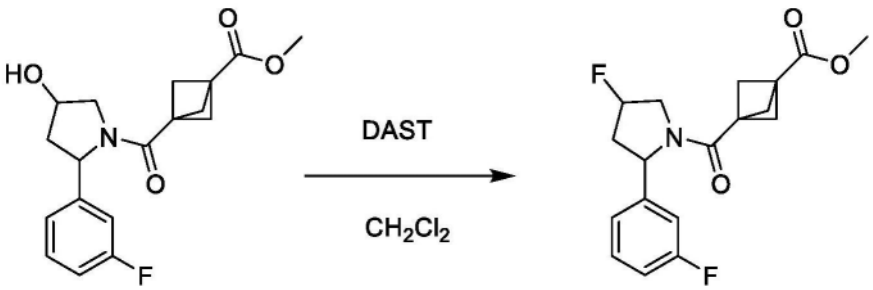
[0884] 实例34

[0885] 

[0886] 3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0887] 

[0888] 3-(2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯向装有3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(0.50g,2.9mmol)的DMF(11.5ml)溶液的小瓶中添加5-(3-氟苯基)吡咯烷-3-醇盐酸盐(0.70g,3.2mmol)、iPr_2NEt(1.5ml,8.8mmol)和HATU(1.7g,4.4mmol)。将所得混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并用H_2O和饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,通过快速色谱法(0-100%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.58g,1.7mmol,59%收率),为橙色泡沫固体。MS(ES^+)$C_{18}H_{20}FNO_4$要求:333,实测:334$[M+H]^+$。

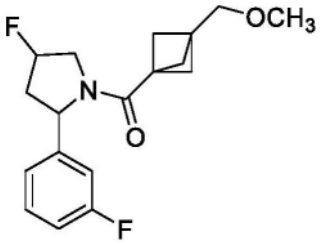
[0889] 

[0890] 3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(实例34)在-78℃下,向来自前一步骤的产物(0.58g,1.7mmol)在DCM(2.5ml)中的溶液中添加DAST(0.46ml,3.5mmol)并将所得混合物在-78℃下搅拌0.5h,然后使其达到RT。将反应混合物滴加到保持在0℃的饱和$NaHCO_3$溶液中,并分离各层。用DCM(x2)萃取水相,并将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(0-100%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.19g,0.57mmol,32%收率),为白色固体。

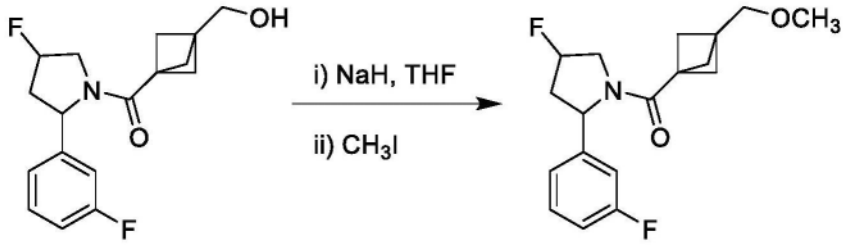
[0891] MS(ES^+)$C_{18}H_{19}F_2NO_3$要求:335,实测:336$[M+H]^+$。

[0892] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.25(m,1H),7.16-6.88(m,3H),5.49-5.15(m,2H),4.17-3.75(m,2H),3.66-3.50(m,3H),2.76-2.52(m,1H),2.35(s,4H),2.03-1.84(m,3H)。

[0893] 实例35

[0894] 

[0895] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(甲氧基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

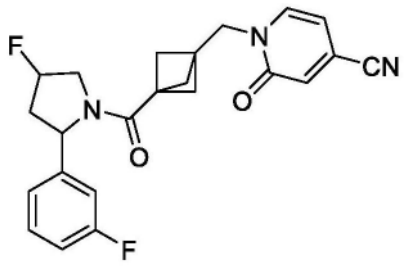
[0896] 

[0897] 在N_2环境下,向实例24化合物(15mg,0.049mmol)在THF(0.24ml)中的冷却的0℃溶液中添加NaH(60%的矿物油分散体,2.1mg,0.054mmol)并将所得混合物在0℃下搅拌0.5h。向反应中添加MeI(3.7μl,0.059mmol),在0℃下搅拌0.5h,将其升温至RT过夜。向反应中添加附加的MeI(3.7μl,0.059mmol),并在40℃下继续搅拌3h。减压除去挥发物,并将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=50-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(5.6mg,0.017mmol,36%收率),为棕色油状物。

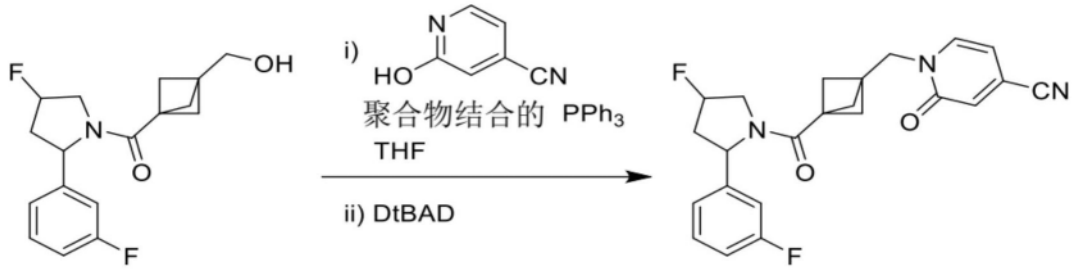
[0898] MS(ES^+)$C_{18}H_{21}F_2NO_2$要求:321,实测:322$[M+H]^+$。

[0899] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.43-7.22(m,1H),7.11-6.81(m,3H),5.51-5.17(m,2H),4.22-3.73(m,2H),3.27-3.25(m,2H),3.18-3.10(m,3H),2.76-2.54(m,1H),2.32-2.06(m,1H),2.02(s,3H),1.71-1.56(m,3H)。

[0900] 实例36

[0901] 

[0902] 1-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2-氧基-1,2-二氢吡啶-4-甲腈

[0903] 

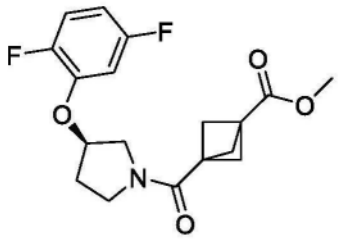
[0904] 向实例24化合物(20mg,0.065mmol)在THF(0.32ml)中的溶液中添加2-羟基异烟腈(7.8mg,0.085mmol)和聚合物结合的PPh_3(3mmol/g)、L-08(43mg,0.13mmol)并将所得混合物在25℃下搅拌10min。添加DtBAD(19mg,0.085mmol)并将反应混合物在25℃下搅拌过夜。将反应混合物通过CELITE®过滤,将滤液减压浓缩。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=50-90%;20min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(6mg,0.015mmol,22%收率),为灰白色固体。

[0905] MS(ES^+)$C_{23}H_{21}F_2N_3O_2$要求:409,实测:410$[M+H]^+$。

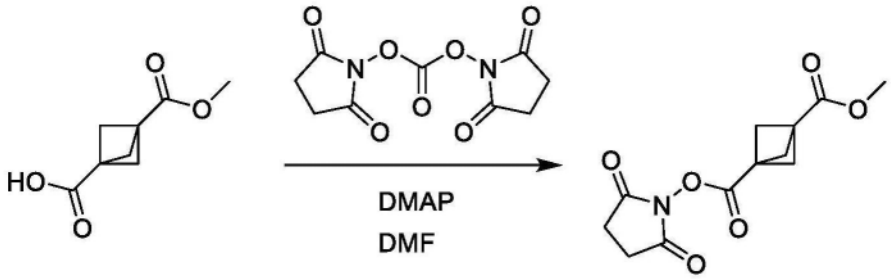
[0906] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.12(m,2H),7.01-6.77(m,3H),6.33-6.08(m,2H),

5.45-5.07(m,2H),4.26-3.74(m,4H),2.66-2.21(m,2H),2.13(s,3H),1.86-1.70(m,3H)。

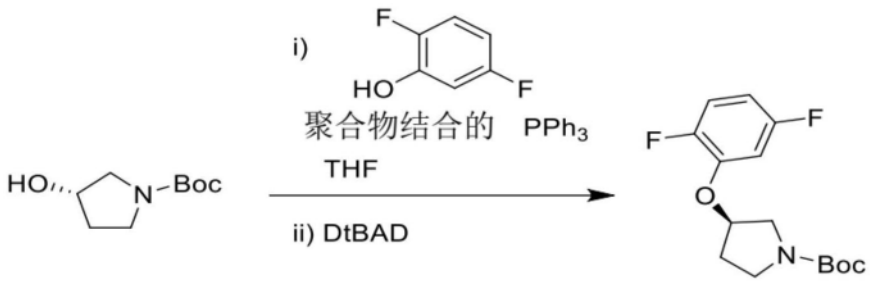
[0907] 实例37

[0908] 

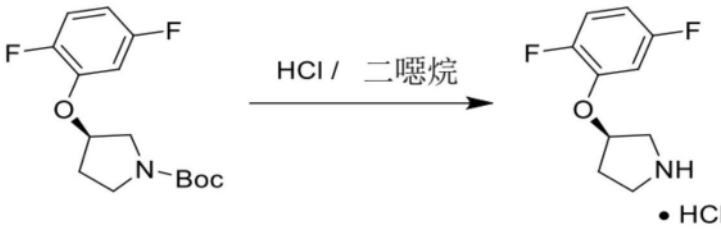
[0909] (R)-3-(3-(2,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0910] 

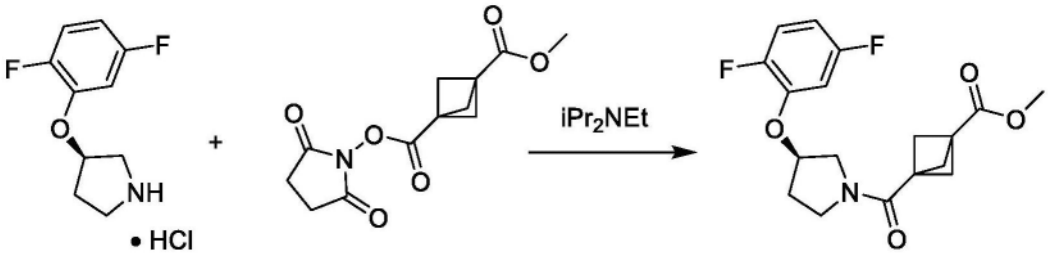
[0911] 二环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酸1-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)3-甲基酯向3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(4.5g,26mmol)在DMF(26ml)中的悬浮液中添加双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯(8.1g,32mmol)和DMAP(0.065g,0.53mmol)并将所得混合物在RT下搅拌48h。将反应混合物倒入100mL冰水中并搅拌15min。通过过滤除去已形成的固体并用0.1M HCl(45mL)、0.1M NaOH(45mL)、H_2O(100mL)和己烷(100mL)洗涤。将固体在冻干机中进一步干燥,得到标题化合物(6.0g,22mmol,85%收率),为白色固体。MS(ES+)$C_{12}H_{13}NO_6$要求:267,实测:290$[M+Na]^+$。

[0912] 

[0913] (R)-3-(2,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯向(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.15g,0.80mmol)在THF(4.0ml)中的溶液中添加2,5-二氟苯酚(0.13mg,1.0mmol)和聚合物结合的PPh_3(3mmol/g)、L-08(0.53g,1.6mmol)并将所得混合物在RT下搅拌10min。添加DtBAD(0.24g,1.0mmol)并将反应混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物通过CELITE®过滤,浓缩滤液,并将残余物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-30%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.22g,0.72mmol,90%收率),为白色固体。MS(ES^+)$C_{15}H_{19}F_2NO_3$要求:299,实测:322$[M+Na]^+$。

[0914] 

[0915] (R)-3-(2,5-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐向来自前一步骤的产物(210mg,0.72mmol)在二噁烷(3.6ml)中的冷却的0℃溶液中添加4M HCl的二噁烷(0.90ml,3.6mmol)溶液。将所得混合物在0℃下搅拌0.5h并使其升温至RT过夜。减压除去挥发物,得到标题化合物(160mg,0.69mmol,96%收率),为白色固体。MS(ES$^+$)$C_{10}H_{11}F_2NO$要求:199,实测:200[M+H]$^+$。

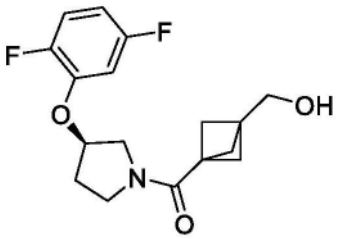
[0916] 

[0917] (R)-3-(3-(2,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(实例37)向来自前一步骤的产物(0.12g,0.51mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加二环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酸1-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)3-甲基酯(0.15g,0.56mmol)和iPr_2NEt(0.44mL,2.5mmol)并将所得混合物在RT下搅拌24h。减压除去挥发物。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和$NaHCO_3$和饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,并通过快速色谱法(0-100%,EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.14g,0.40mmol,79%收率),为灰白色固体。

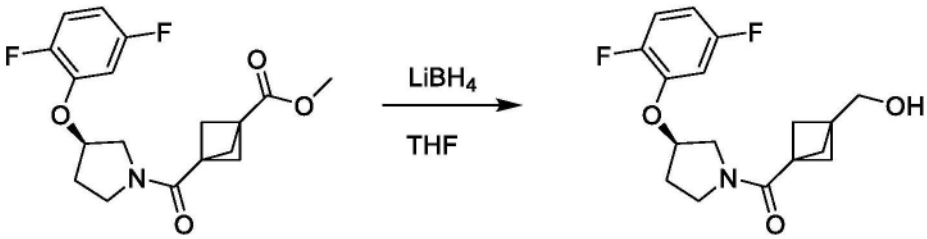
[0918] MS(ES+)$C_{18}H_{19}F_2NO_4$要求:351,实测:352[M+H]$^+$。

[0919] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.33-7.16(m,2H),6.87-6.75(m,1H),5.19-5.02(m,1H),3.89-3.68(m,1H),3.61(d,J=6.8Hz,3H),3.60-3.50(m,3H),2.33-2.24(m,6H),2.24-2.14(m,1H),2.12-1.98(m,1H)。

[0920] 实例38

[0921] 

[0922] (R)-(3-(2,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-基)(3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

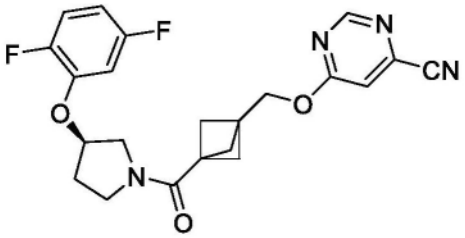
[0923] 

[0924] 向实例37化合物(0.14g,0.39mmol)在THF(0.66ml)中的冷却的0℃溶液中添加$LiBH_4$(13mg,0.59mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌3h。向反应中添加附加的$LiBH_4$(13mg,0.59mmol)并将混合物在0℃下搅拌3h。添加1M HCl(2mL)淬灭反应。将反应混合物用EtOAc稀释,用H_2O洗涤,然后用饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,并通过快速色谱法(0-50%,9:1:0.1DCM:MeOH:NH_4OH的DCM溶液)纯化,得到标题化合物(97mg,0.30mmol,75%收率),为灰白色固体。

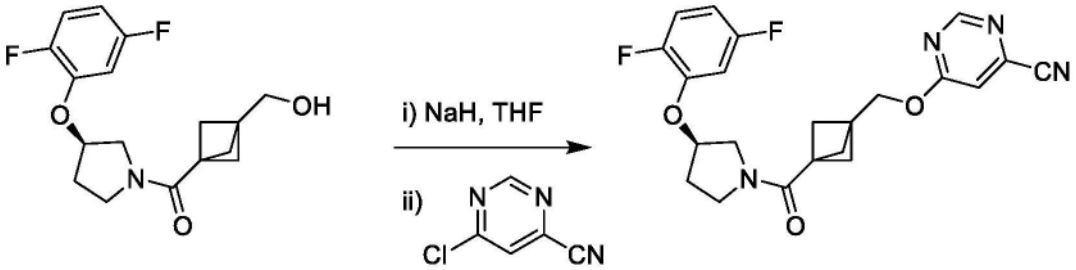
[0925] MS(ES^+)$C_{17}H_{19}F_2NO_3$要求:323,实测:324$[M+H]^+$。

[0926] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.37-7.14(m,2H),6.91-6.69(m,1H),5.11(d,J=55.8Hz,1H),4.67-4.43(m,1H),3.88-3.69(m,1H),3.62-3.52(m,2H),3.44-3.37(m,1H),3.27-3.03(m,2H),2.30-1.99(m,1H),1.97-1.74(m,7H)。

[0927] 实例39

[0928] 

[0929] (R)-6-((3-(3-(2,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲腈

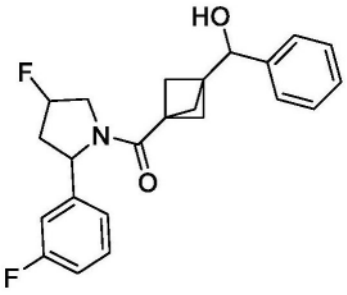
[0930] 

[0931] 向实例38化合物(20mg,0.062mmol)在THF(0.30ml)中的冷却的0℃溶液中添加NaH(60%的矿物油分散体,1.6mg,0.068mmol)并将所得混合物在0℃下搅拌15min。向反应中添加6-氯嘧啶-4-甲腈(10mg,0.074mmol),并将混合物在RT下搅拌4h。减压除去挥发物,并将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=50-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(8.3mg,0.019mmol,31%收率),为灰白色固体。

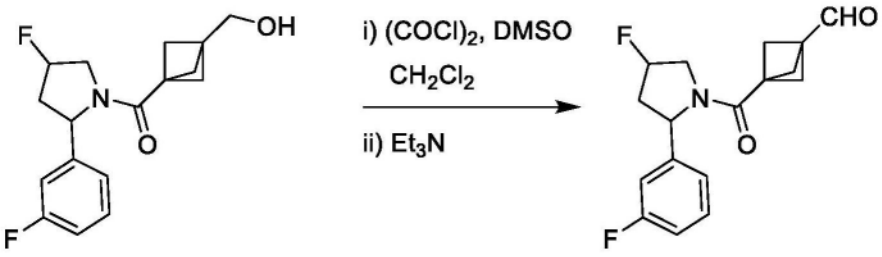
[0932] MS(ES^+)$C_{22}H_{20}F_2N_4O_3$要求:426,实测:427$[M+H]^+$。

[0933] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.95-8.89(m,1H),7.77-7.68(m,1H),7.31-7.23(m,1H),7.23-7.14(m,1H),6.86-6.78(m,1H),5.20-5.02(m,1H),4.56-4.40(m,2H),3.89-3.65(m,1H),3.60-3.51(m,2H),3.34(td,J=10.9,7.5Hz,1H),2.27-2.12(m,1H),2.12-1.93(m,7H)。

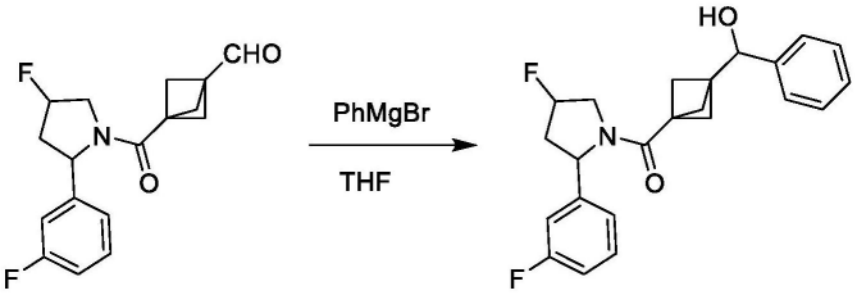
[0934] 实例40

[0935] 

[0936] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(羟基(苯基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[0937] 

[0938] 3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲醛向草酰氯(71μl,0.81mmol)在DCM(4.5ml)中的溶液中添加DMSO(0.11ml,1.6mmol)并将所得混合物在-78℃下搅拌10min。添加实例24化合物(50mg,0.16mmol)在DCM(0.9ml)中的溶液,然后添加TEA(0.57ml,4.1mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌1hr,然后使其达到RT。将溶液倒入饱和$NaHCO_3$中,并分离各层。用DCM(3x)萃取水相,并将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。产物无需纯化即可用于下一步骤。MS(ES^+)$C_{17}H_{17}F_2NO_2$要求:305,实测:306$[M+H]^+$。

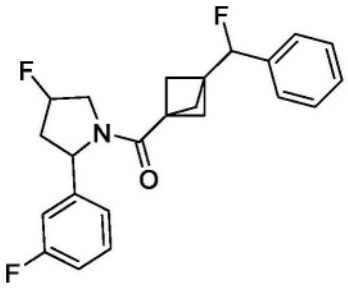
[0939] 

[0940] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(羟基(苯基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(实例40)在0℃下,向来自前一步骤的产物(25mg,0.082mmol)在THF(0.5)中的溶液中添加苯基溴化镁(55μl的3.0M Et_2O溶液;0.16mmol)并将所得混合物在0℃下搅拌30min,然后使其达到RT。添加饱和NH_4Cl,并分离各层。用EtOAc(3x)萃取水相,将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经Na_2SO_4干燥,减压浓缩,并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=40-80%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(6.5mg,0.017mmol,21%收率),为白色粉末。

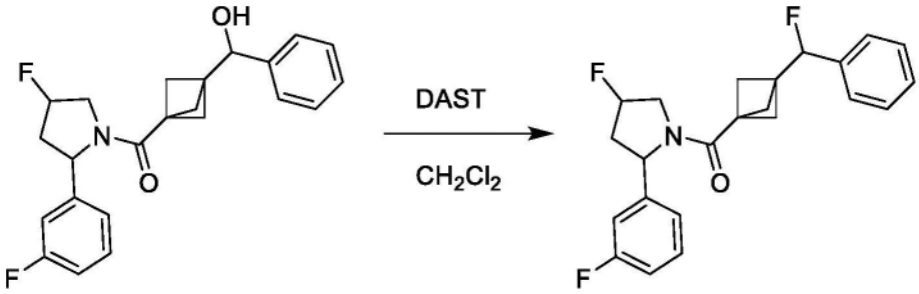
[0941] MS(ES^+)$C_{23}H_{23}F_2NO_2$要求:383,实测:384$[M+H]^+$。

[0942] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.14(m,5H),7.13-7.81(m,4H),5.42-5.12(m,2H),4.62-4.36(m,1H),4.0-3.85(m,3H),2.41-2.15(m,2H),2.13-1.93(m,1H),1.89-1.58(m,3H),1.56-1.37(m,2H)。

[0943] 实例41

[0944] 

[0945] (3-(氟(苯基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

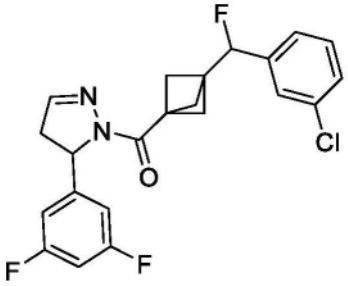
[0946] 

[0947] 在0℃下,向实例40化合物(20mg,0.052mmol)在DCM(0.5ml)中的溶液中添加DAST(8.27μl,0.063mmol)并将所得混合物在0℃下搅拌1h,然后使其达到RT。将混合物冷却至0℃,添加饱和$NaHCO_3$,并分离各层。用DCM(3x)萃取水相,并将合并的有机层减压浓缩,并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=40-80%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(2.0mg,5.5μmol,10%收率),为淡黄色无定形物质。

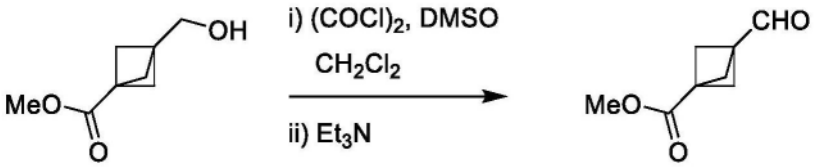
[0948] MS(ES^+)$C_{23}H_{22}F_3NO$要求:385,实测:386$[M+H]^+$。

[0949] ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.18(m,5H),7.10(s,1H),7.00-6.80(m,3H),5.50-5.14(m,2H),4.16-3.85(m,2H),2.64-2.38(m,2H),2.35-2.28(m,1H),2.15-2.03(m,3H),1.85-1.65(m,3H)。

[0950] 实例42

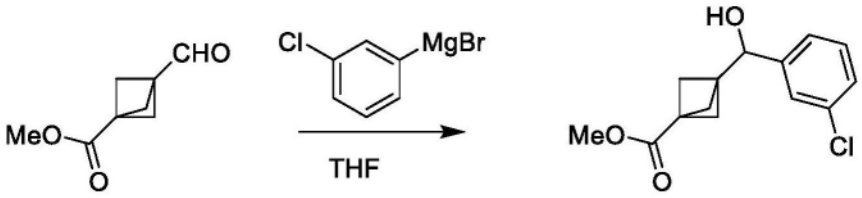
[0951] 

[0952] (3-((3-氯苯基)氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

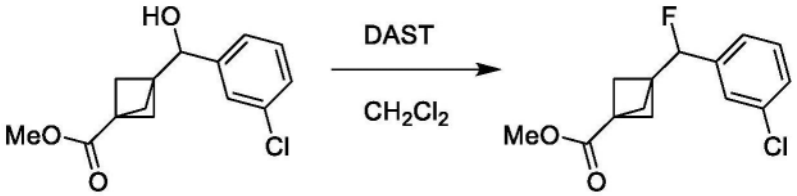
[0953] 

[0954] 3-甲酰基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯通过类似于实例40合成的第一步的程序,

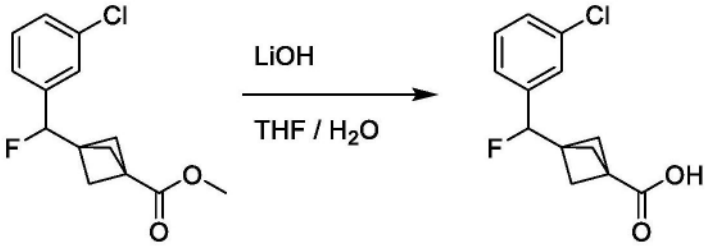
使用3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(1g,6.4mmol)和斯文氧化条件,获得标题化合物。所得的所需产物(900mg,5.8mmol,91%)按原样用于下一步骤。

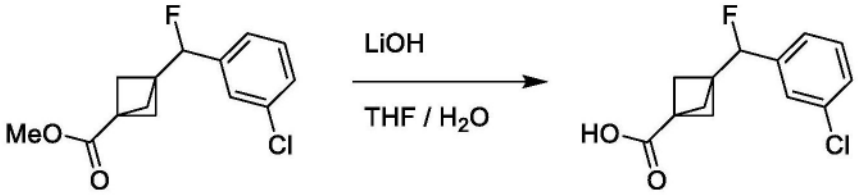
[0955] 

[0956] 3-((3-氯苯基)(羟基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯通过类似于实例40合成的第二步的程序,使用3-甲酰基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(100mg,0.65mmol)和(3-氯苯基)溴化镁(2.6mL,1.3mmol),获得标题化合物,并且呈淡黄色液体的所需产物(114mg,0.43mmol,66%)按原样用于下一步骤。MS(ES$^+$)$C_{14}H_{15}ClO_3$要求:266,实测:267$[M+H]^+$

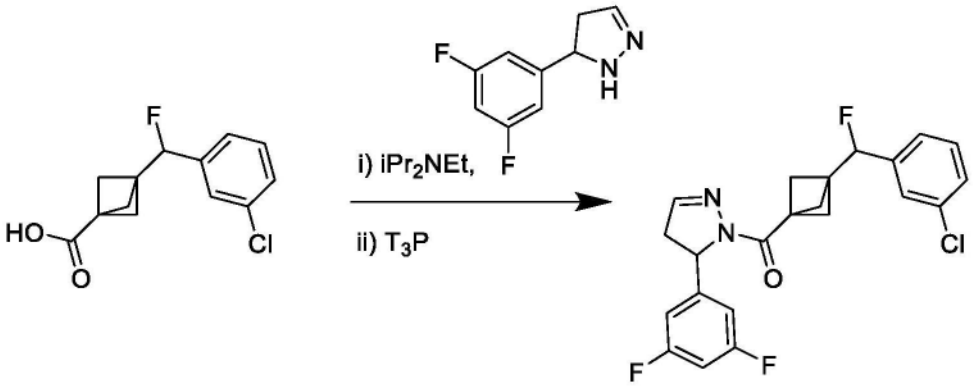
[0957] 

[0958] 3-((3-氯苯基)氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯通过类似于从实例40合成实例41的程序,使用3-((3-氯苯基)(羟基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(100mg,0.36mmol)和DAST,随后通过快速色谱法,获得标题化合物,得到所需产物(80mg,0.30mmol,79%)。MS(ES$^+$)$C_{14}H_{14}ClFO_2$要求:268,实测:269$[M+H]^+$。

[0959] 

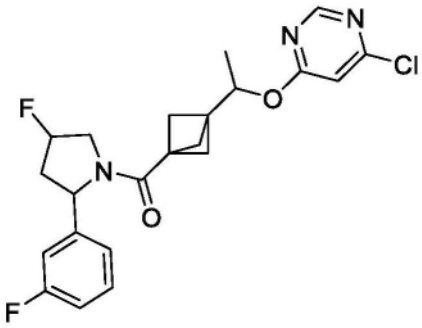
[0960] 

[0961] 3-((3-氯苯基)氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸标题化合物类似于实例14由3-((3-氯苯基)氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(80mg,0.30mmol)和LiOH合成,并按原样用于下一步骤。MS(ES$^+$)$C_{13}H_{12}ClFO_2$要求:254,实测:255$[M+H]^+$。

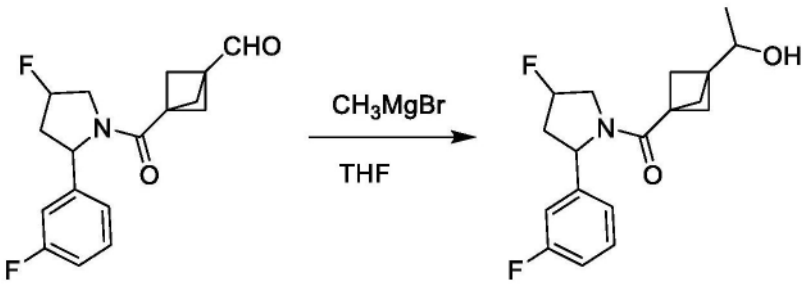
[0962] 

[0963] (3-((3-氯苯基)氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮标题化合物类似于实例14由5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑(77mg,0.42mmol)和3-((3-氯苯基)氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(90mg,0.35mmol),使用T_3P(50％wt的EtOAc溶液)和iPr_2NEt的DMF溶液合成,得到所需产物(6.7mg,0.02mmol,5％),为橙色无定形物质。MS(ES^+)$C_{22}H_{18}ClF_3N_2O$要求:418,实测:419$[M+H]^+$。

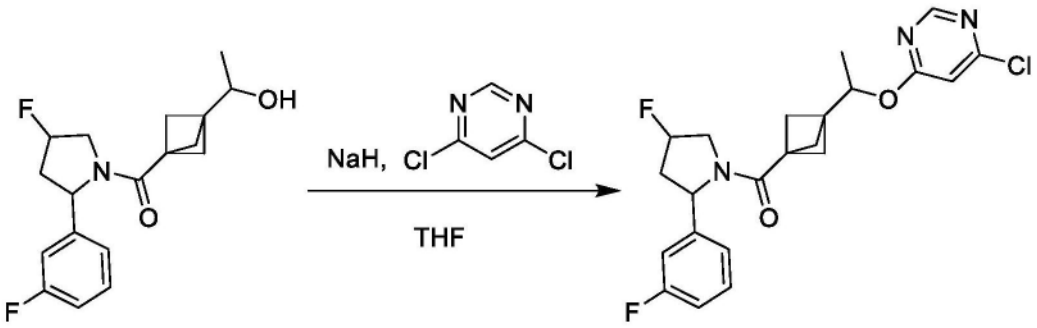
[0964] 实例43

[0965] 

[0966] (3-(1-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)乙基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

[0967] 

[0968] (4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(1-羟乙基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮标题化合物的合成由3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲醛和甲基溴化镁使用类似于实例40描述的程序完成。

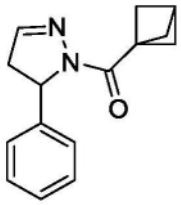
[0969] 

[0970] (3-(1-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)乙基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮(实例43)在0℃下,向来自前一步骤的产物(20mg,0.062mmol)在THF(0.5ml)中的溶液中添加4,6-二氯吡啶(9.55mg,0.068mmol)和NaH(60%的矿物油分散体,5.0mg,0.12mmol),并将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物在0℃下用1M HCl淬灭,升温至RT,并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=40-80%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(2.0mg,5.0μmol,8%收率),为白色固体。

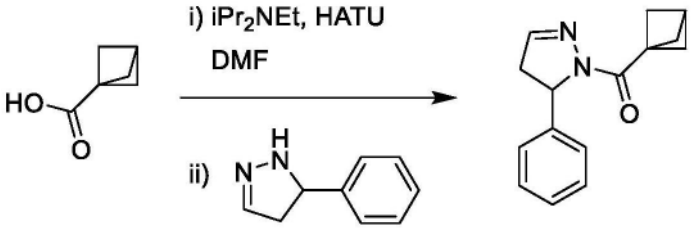
[0971] MS(ES^+)$C_{22}H_{22}ClF_2N_3O_2$要求:433,实测:434$[M+H]^+$。

[0972] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.70-8.54(m,1H),7.45-6.8(m,5H),5.45-5.15(m,3H),4.11-3.71(m,2H),2.40-2.18(m,2H),2.16-1.91(m,4H),1.73-1.55(m,2H),1.30-1.03(m,3H)。

[0973] 实例44

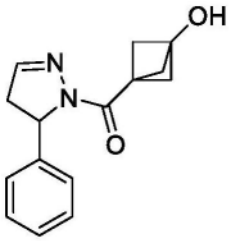
[0974] 

[0975] 二环[1.1.1]戊-1-基(5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

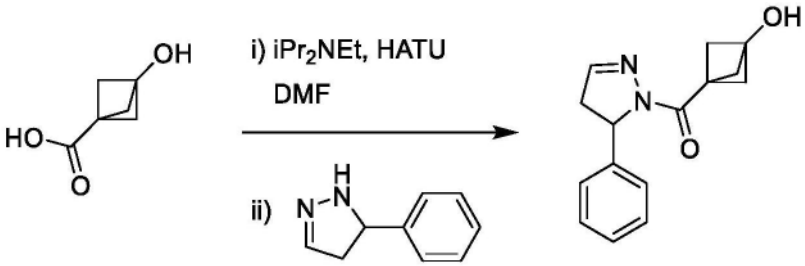
[0976] 

[0977] 向二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(17mg,0.15mmol)在DMF(0.5ml)中的搅拌溶液中添加iPr_2NEt(0.048ml,0.27mmol),然后在10min内添加HATU(78mg,0.205mmol),然后在15min内添加5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(20mg,0.137mmol)。将反应物在RT下搅拌2h。然后添加饱和$NaHCO_3$,并分离各层。用EtOAc(3x)萃取水相,并减压浓缩合并的有机层。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=30-70%;20min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(7mg,0.027mmol,20%收率),为黄色无定形物质。MS(ES^+)$C_{15}H_{16}N_2O$要求:240,实测:241$[M+H]^+$。

[0978] 实例45

[0979] 

[0980] (3-羟基二环[1.1.1]戊-1-基)(5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

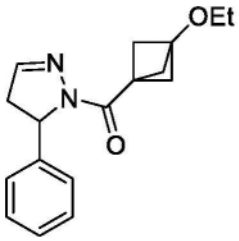
[0981] 

[0982] 将用于获得实例44化合物的程序应用于3-羟基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(48mg,0.38mmol)和5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(50mg,0.34mmol),得到标题化合物(32mg,0.13mmol,36%收率),为灰白色粉末。

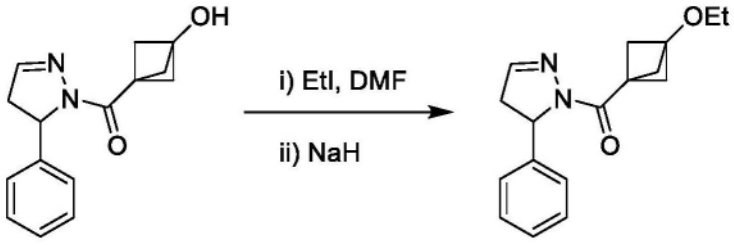
[0983] MS(ES+)$C_{15}H_{16}N_2O_2$要求:256,实测:257[M+H]+。

[0984] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.37-7.29(m,2H),7.28-7.22(m,1H),7.21-7.16(m,1H),7.11-7.04(m,2H),6.61-6.25(m,1H),5.30(dd,J=11.9,4.5Hz,1H),3.49-3.38(m,1H),2.71-2.58(m,1H),2.10(s,6H)。

[0985] 实例46

[0986] 

[0987] (3-乙氧基二环[1.1.1]戊-1-基)(5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

[0988] 

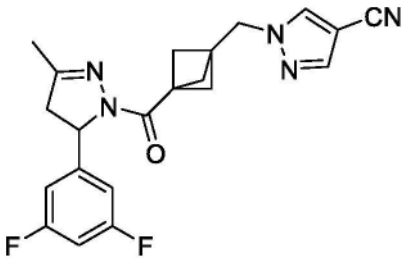
[0989] 向实例45化合物(10mg,0.039mmol)在DMF(0.3ml)中的溶液中添加碘乙烷(6.7mg,0.043mmol)并将溶液冷却至-78℃。然后添加NaH(60%的矿物油分散体,1.7mg,0.043mmol),并将所得混合物在-78℃下搅拌1h。将反应物在-78℃下用TFA淬灭,升温至RT,并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=30-70%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(1.8mg,6.3μmol,16%收率),为淡黄色液体。

[0990] MS(ES+)$C_{17}H_{20}N_2O_2$要求:284,实测:285[M+H]+。

[0991] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ7.36-7.30(m,2H),7.28-7.21(m,2H),7.17-7.07(m,

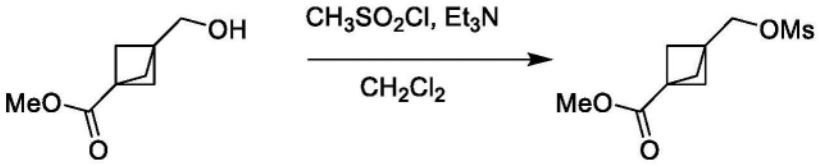
2H),5.32(dd,J=11.8,4.7Hz,1H),3.51-3.42(m,3H),2.69-2.60(m,1H),2.17(s,6H),1.12(t,J=7.0Hz,3H)。

[0992] 实例47

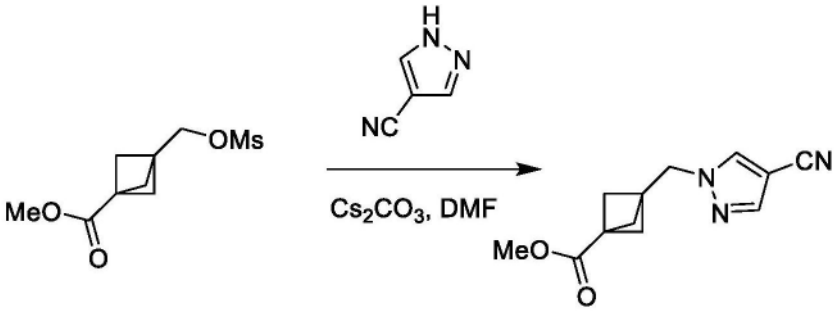
[0993] 

[0994] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-

[0995] 基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈

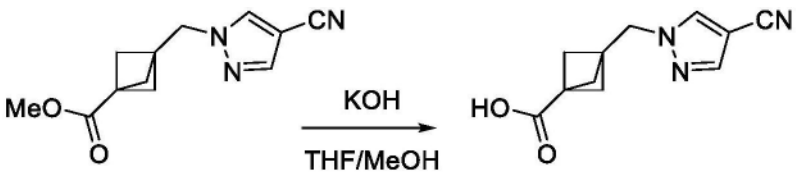
[0996] 

[0997] 3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸乙酯(中间体V)在0℃下,向3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(0.99g,6.3mmol)在DCM(21ml)中的溶液中添加Et_3N(1.9ml,14mmol),然后滴加甲磺酰氯(0.59ml,7.6mmol),并将所得混合物在0℃下搅拌5min,然后在rt下搅拌3.5h。将反应物用DCM和冰/0.1M HCl混合物稀释。分离各层,并将有机层用H_2O和盐水洗涤。用DCM反萃取含水层,并将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩,得到标题化合物(1.3g,5.1mmol,92%收率),为透明油状物。MS(ES^+)$C_9H_{14}O_5S$要求:234,实测:235$[M+H]^+$。

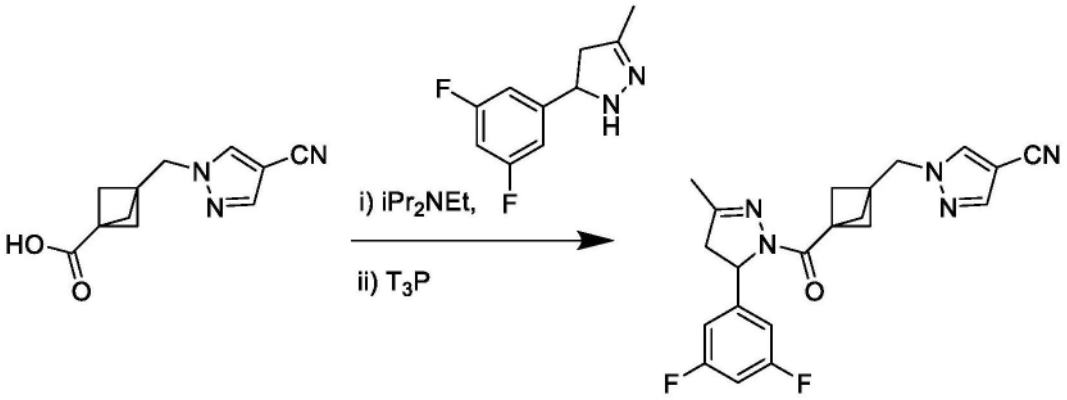
[0998] 

[0999] 3-((4-腈基-1H-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[1000] 向中间体V(120mg,0.51mmol)在DMF(2.5ml)中的溶液中添加1H-吡唑-4-甲腈(52mg,0.56mmol)和Cs_2CO_3(250mg,0.77mmol),并将所得混合物在rt下搅拌过夜。将反应物用EtOAc稀释并依次用H_2O和盐水洗涤。用EtOAc(2x)反萃取每个含水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并浓缩,得到标题化合物(110mg,0.47mmol,93%收率)。MS(ES^+)$C_{12}H_{13}N_3O_2$要求:231,实测:232$[M+H]^+$。

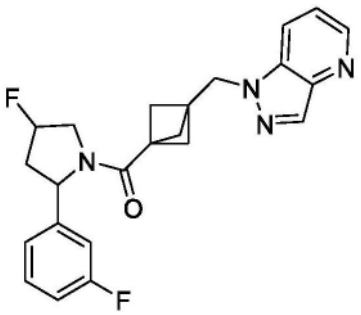
[1001] 

[1002] 3-((4-腈基-1H-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸向来自前一步骤的产物(103mg,0.45mmol)在THF(2ml)和MeOH(2ml)中的溶液中添加KOH(50.0mg,0.89mmol),并将所得混合物在rt下搅拌过夜。向反应溶液中添加附加的KOH(25.0mg,0.45mmol),并将混合物再搅拌7h。将反应物用H_2O稀释并用EtOAc洗涤。将含水层用1M HCl酸化并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩,得到标题化合物(70mg,0.32mmol,72%收率),为白色固体。MS(ES$^+$)$C_{11}H_{11}N_3O_2$要求:217,实测:218$[M+H]^+$。

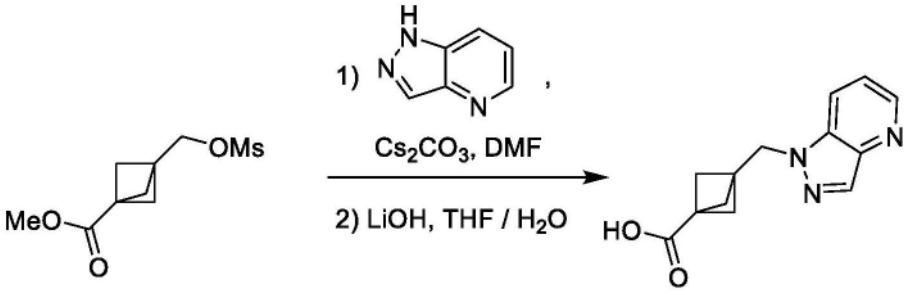
[1003] 

[1004] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲腈向来自前一步骤的产物(15mg,0.069mmol)和5-(3,5-二氟苯基)-3-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑(16mg,0.083mmol)在DMF(345μl)中的溶液中添加iPr_2NEt(36μl,0.21mmol),并将反应物搅拌10分钟。然后添加T_3P(123μl,0.21mmol)并将混合物搅拌48h。将反应物用MeOH稀释并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(3.2mg,8.09μmol,11%收率)。MS(ES$^+$)$C_{21}H_{19}F_2N_5O$要求:395,实测:396$[M+H]^+$。

[1005] 实例48

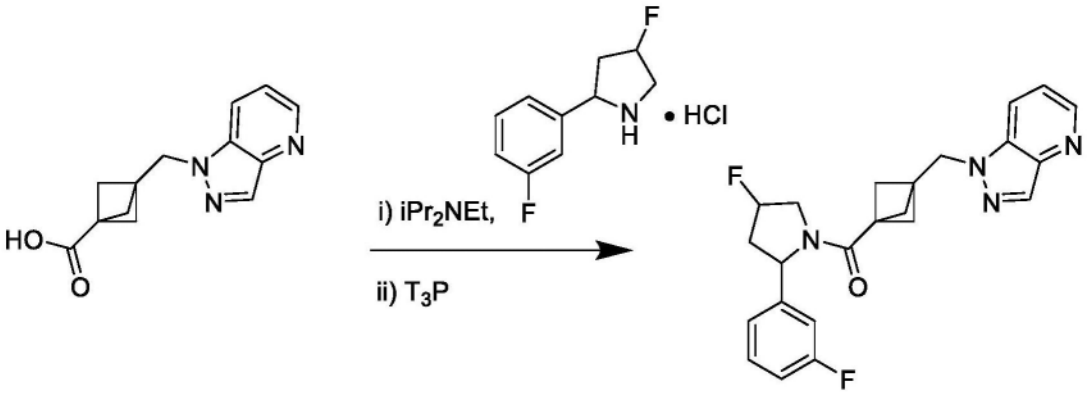
[1006] 

[1007] (3-((1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮

[1008] 

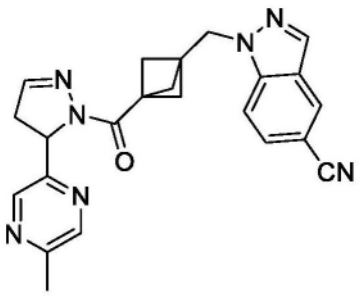
[1009] 3-((1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸标题化合物通

过类似于实例47描述的程序,使用中间体V(300mg,1.28mmol)和1H-吡唑并[4,3-b]吡啶(168mg,1.4mmol)与Cs_2CO_3的DMF溶液,通过快速色谱法纯化,随后用LiOH的THF/H_2O溶液水解获得,得到标题化合物(132mg,0.54mmol,42%收率,两个步骤),为白色固体。MS(ES^+)$C_{13}H_{13}N_3O_2$要求:243,实测:244$[M+H]^+$。

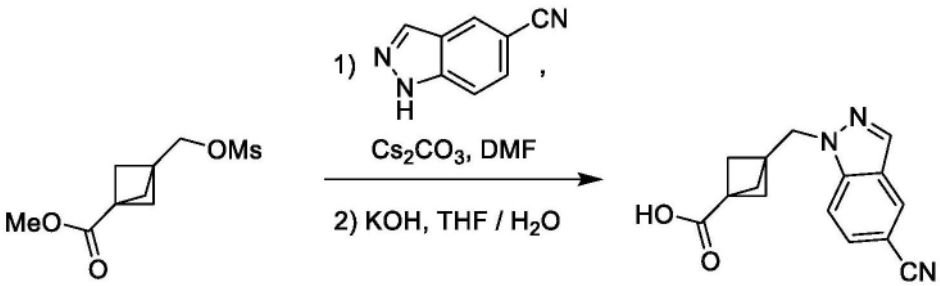
[1010] 

[1011] (3-((1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮向来自前一步骤的产物(20mg,0.082mmol)在EtOAc(411μl)中的悬浮液中添加4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷盐酸盐(19.87mg,0.090mmol)、吡啶(20μl,0.25mmol)和T_3P(98μl,0.16mmol),并将所得混合物在60℃下搅拌过夜。添加H_2O,并分离各层。用EtOAc(3x)萃取水相,并减压浓缩合并的有机层。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到呈TFA盐形式的标题化合物(23mg,0.045mmol,54%收率),为灰白色固体。MS(ES^+)$C_{23}H_{22}F_2N_4O$要求:408,实测:409$[M+H]^+$。

[1012] 实例49

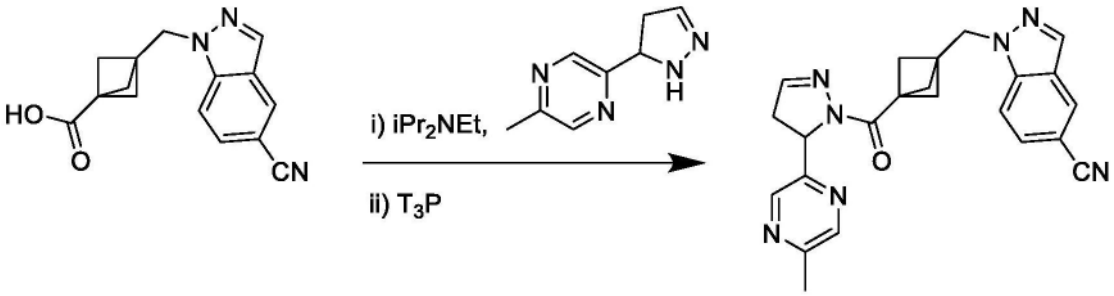
[1013] 

[1014] 1-((3-(5-(5-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈

[1015] 

[1016] 3-((5-腈基-1H-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸标题化合物通过类似于实例47描述的程序,使用中间体V(600mg,2.6mmol)和1H-吲唑-5-甲腈(403mg,2.8mmol)与Cs_2CO_3的DMF溶液,通过快速色谱法纯化,然后用KOH的THF/MeOH溶液水解获得,得到标题

化合物(295mg,1.1mmol,42％收率,2个步骤),为白色固体。MS(ES$^+$)$C_{15}H_{13}N_3O_2$要求:267,实测:268[M+H]$^+$。

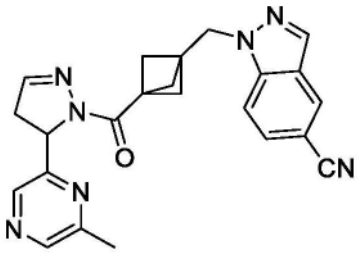
[1017] 

[1018] 1-((3-(5-(5-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈向来自前一步骤的产物(10mg,0.03mmol)和2-(4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)-5-甲基吡嗪(6.1mg,0.03mmol)在DMF(0.10mL)中的溶液中添加iPr_2NEt(120μL,0.11mmol),并将反应物在RT下搅拌3min。然后添加T_3P(50％wt得到EtOAc溶液,22μL,0.03mmol),并将混合物搅拌过夜。将反应物在1％TFA的MeOH溶液中稀释并通过质量触发制备型HPLC(流动相:A＝0.1％TFA/H_2O,B＝0.1％TFA/MeCN;梯度:B＝30-70％;20min;柱:C18)纯化,得到呈TFA盐形式的标题化合物(5.8mg,0.01mmol,38％收率),黄色粘稠油状物。

[1019] MS(ES$^+$)$C_{23}H_{21}N_7O$要求:411,实测:412[M+H]$^+$。

[1020] ^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.51-8.48(m,1H),8.45-8.41(m,1H),8.15-8.13(m,1H),8.13-8.10(m,1H),7.59-7.54(m,1H),7.47-7.42(m,1H),6.96-6.93(m,1H),5.42(dd,J＝11.8,5.6Hz,1H),4.54(s,2H),3.30(ddd,J＝18.7,11.8,1.6Hz,1H),3.06(ddd,J＝18.7,5.6,1.8Hz,1H),2.56(s,3H),2.04(s,6H)。

[1021] 实例50

[1022] 

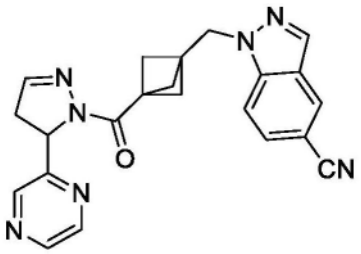
[1023] 1-((3-(5-(6-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈

[1024] 标题化合物通过类似于用于实例49的程序获得。

[1025] MS(ES+)$C_{23}H_{21}N_7O$要求:411,实测:412[M+H]$^+$。

[1026] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.42-8.40(m,1H),8.40(s,1H),8.28-8.27(m,1H),8.26(s,1H),7.90-7.85(m,1H),7.74-7.69(m,1H),7.17-7.13(m,1H),5.33(dd,J＝11.9,5.5Hz,1H),4.63(s,2H),3.33(ddd,J＝18.8,12.0,1.7Hz,1H),2.85(ddd,J＝18.8,5.5,1.8Hz,1H),2.42(s,3H),1.88(s,6H)。

[1027] 实例51

[1028] 

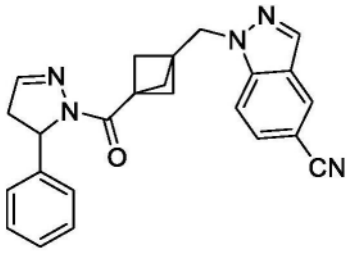
[1029] 1-((3-(5-(吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈

[1030] 标题化合物通过类似于用于实例49的程序获得。

[1031] MS(ES+)$C_{22}H_{19}N_7O$要求:397,实测:398$[M+H]^+$。

[1032] ^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.63-8.61(m,1H),8.60-8.58(m,1H),8.51-8.48(m,1H),8.15-8.14(m,1H),8.13-8.12(m,1H),7.59-7.56(m,1H),7.47-7.43(m,1H),6.98-6.95(m,1H),5.46(dd,J=11.8,5.5Hz,1H),4.55(s,2H),3.33(ddd,J=18.7,11.8,1.6Hz,1H),3.10(ddd,J=18.7,5.6,1.8Hz,1H),2.05(s,6H)。

[1033] 实例52

[1034] 

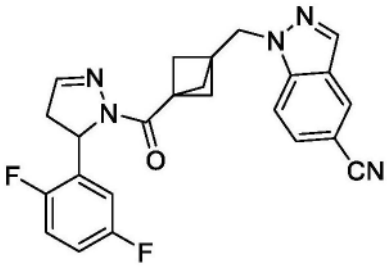
[1035] 1-((3-(5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈

[1036] 标题化合物通过类似于用于实例49的程序获得。

[1037] MS(ES+)$C_{24}H_{21}N_5O$要求:395,实测:396$[M+H]^+$。

[1038] ^1H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.14(t,J=1.1Hz,1H),8.10(d,J=1.0Hz,1H),7.59-7.54(m,1H),7.48-7.43(m,1H),7.29-7.26(m,2H),7.24-7.19(m,1H),7.10-7.08(m,1H),7.08-7.07(m,1H),6.88-6.84(m,1H),5.30(dd,J=11.8,4.8Hz,1H),4.54(s,2H),3.31(ddd,J=18.8,11.8,1.6Hz,1H),2.72(ddd,J=18.8,4.8,1.8Hz,1H),2.06(s,6H)。

[1039] 实例53

[1040] 

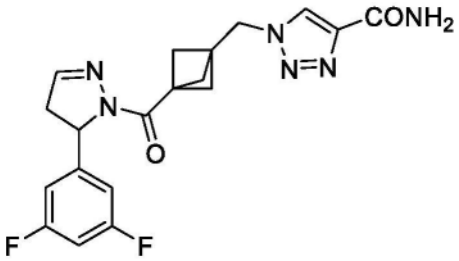
[1041] 1-((3-(5-(2,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈

[1042] 标题化合物通过类似于用于实例49的程序获得。

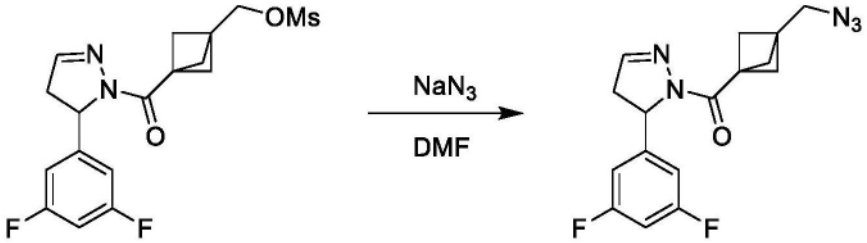
[1043] MS(ES+)$C_{24}H_{19}F_2N_5O$要求:431,实测:432$[M+H]^+$。

[1044] ^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ8.16-8.13(m,1H),8.11-8.11(m,1H),7.60-7.55(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.92-6.85(m,2H),6.68-6.62(m,1H),5.47(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),4.56(s,2H),3.33(ddd,J=18.8,12.0,1.6Hz,1H),2.70(dddd,J=18.8,5.3,1.8,0.9Hz,1H),2.08(s,6H)。

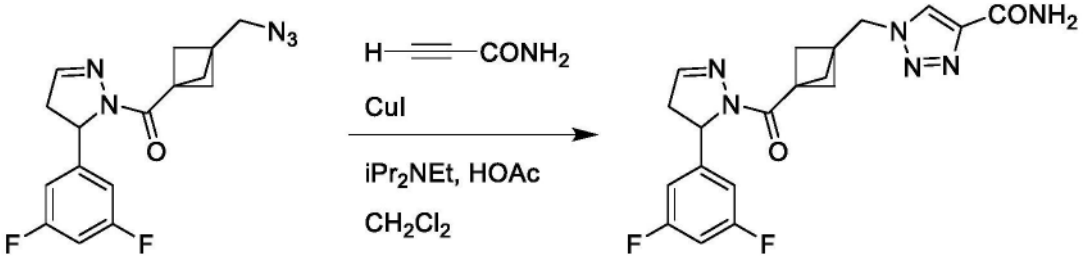
[1045] 实例54

[1046] 

[1047] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

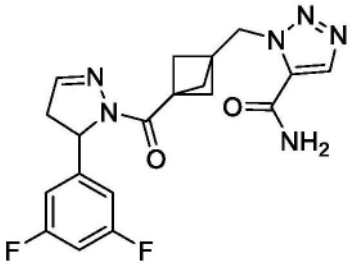
[1048] 

[1049] (3-(叠氮甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮向中间体II(40mg,0.10mmol)在DMF(520μl)中的悬浮液中添加NaN_3(20mg,0.31mmol),并将所得混合物在80℃下搅拌2.5h。将反应混合物用EtOAc稀释,添加H_2O,并分离各层。用EtOAc萃取水相,并将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经$MgSO_4$干燥,并减压浓缩,得到标题化合物(36mg,0.11mmol,104%收率),为黄色油状物。残余物无需进一步纯化即可继续使用。MS(ES$^+$)$C_{16}H_{15}F_2N_5O$要求:331,实测:332$[M+H]^+$。

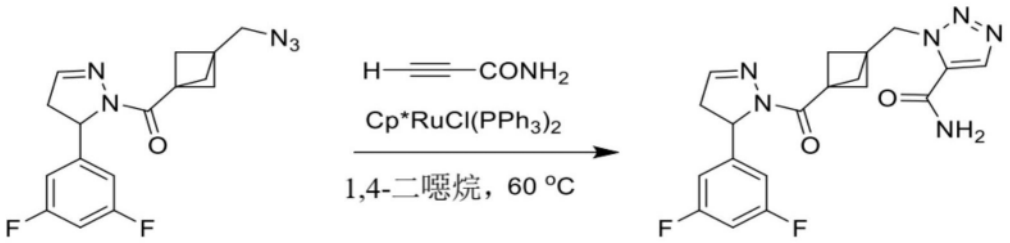
[1050] 

[1051] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺向来自前一步骤的产物(9mg,0.027mmol)在DCM(150μl)中的溶液中添加来自AcOH和iPr_2NEt(40μmol/ml)的DCM溶液的等分试样(100μl)、丙炔酰胺(1.9mg,0.027mmol)和碘化铜(I)(0.26mg,1.4μmol)并将所得混合物在rt下搅拌过夜。反应混合物过夜变黄。减压除去挥发物。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(5.9mg,0.015mmol,54%收率),为白色固体。MS(ES$^+$)$C_{19}H_{18}F_2N_6O_2$要求:400,实测:401$[M+H]^+$。

[1052] 实例55

[1053] 

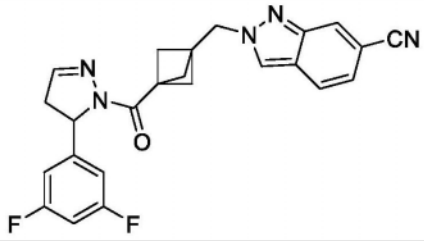
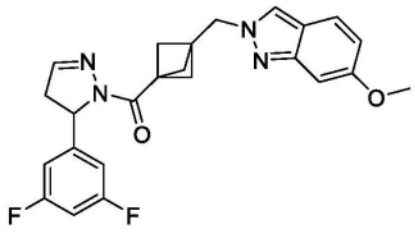
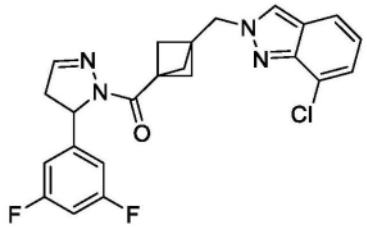
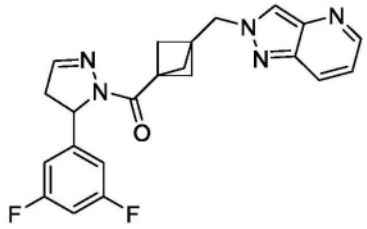
[1054] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺

[1055] 

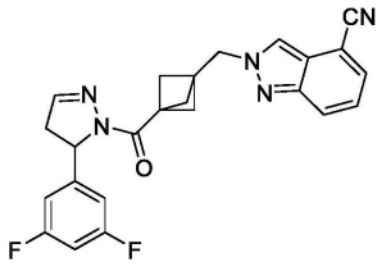
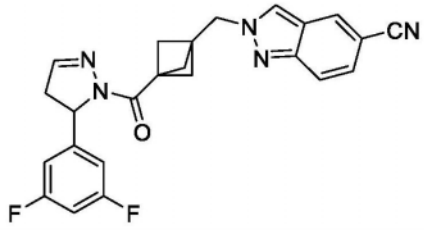
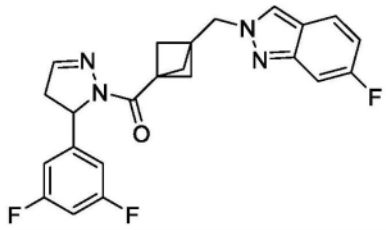
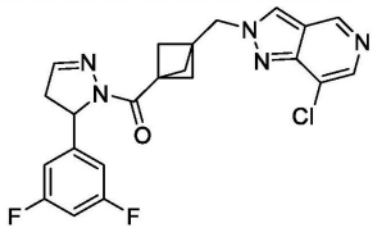
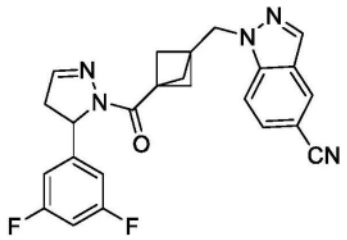
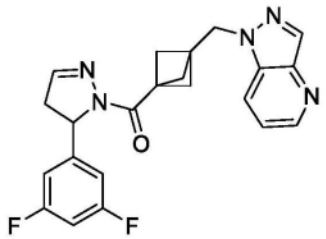
[1056] 1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酰胺向丙炔酰胺(7.3mg,0.11mmol)和(3-(叠氮甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮(32mg,0.096mmol)在1,4-二噁烷(362μl)中的溶液中添加Cp*RuCl(PPh$_3$)$_2$(1.3mg,3.8μmol)并将所得混合物在60℃下搅拌48h。减压浓缩合并的混合物。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H$_2$0,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=20%-60%;20min;柱:C18)纯化,得到标题化合物产物,为灰白色固体(9.0mg,0.015mmol,18.37%收率)。MS(ES$^+$)C$_{19}$H$_{18}$F$_2$N$_6$O$_2$要求:400,实测:401[M+H]$^+$。分离的物质是所需的头对头环加成产物55和头对尾环加成产物54的2:1混合物(通过NMR测定)。MS(ES$^+$)C$_{19}$H$_{18}$F$_2$N$_6$O$_2$要求:400,实测:401[M+H]$^+$。

[1057] 表2.实例56-183。

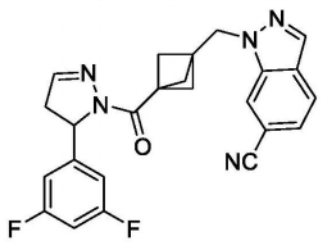
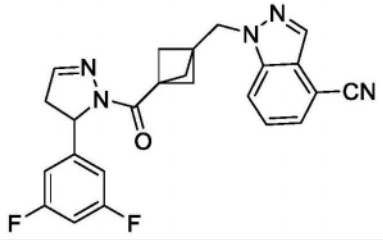
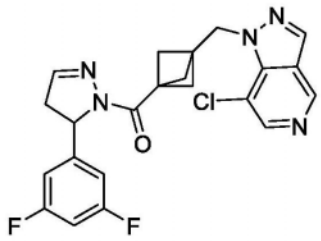
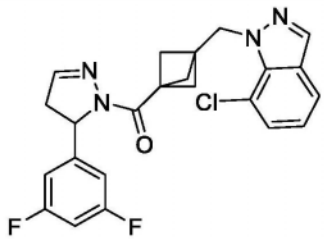
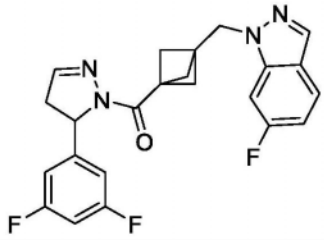
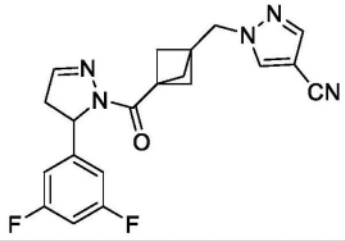
[1058]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
56		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2*H*-吲唑-6-甲腈	431/432	3
57		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-甲氧基-2*H*-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	436/437	3
58		(3-((7-氯-2*H*-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	440/441	3
59		(3-((2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	407/408	3

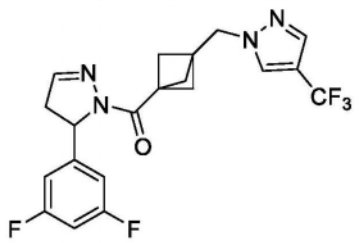
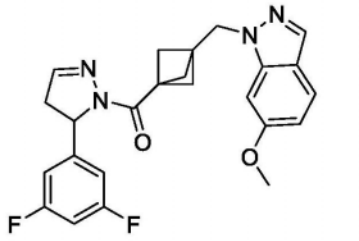
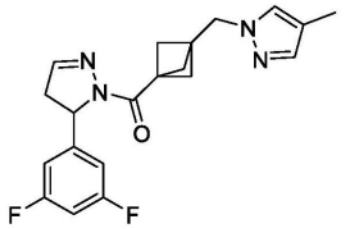
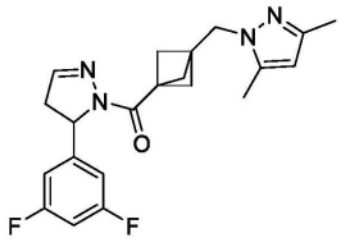
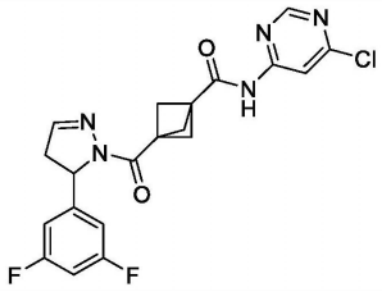
[1059]

60		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2*H*-吲唑-4-甲腈	431/432	**3**
61		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2*H*-吲唑-5-甲腈	431/432	**3**
62		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-氟-2*H*-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	424/425	**3**
63		(3-((7-氯-2*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	441/442	**3**
64		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	431/432	**4**
65		(3-((1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	407/408	**4**

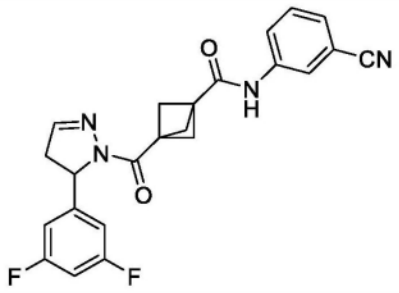
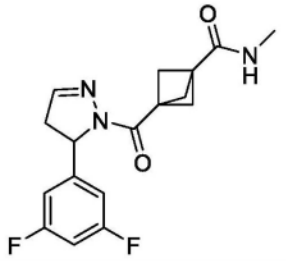
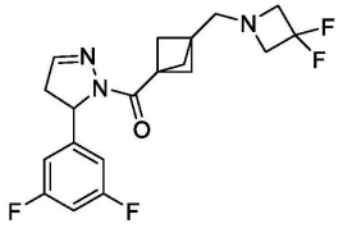
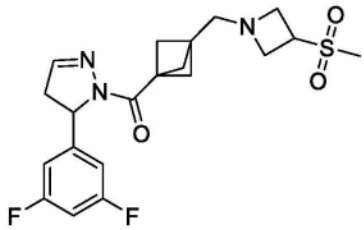
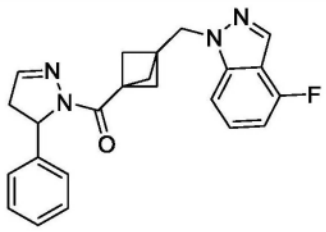
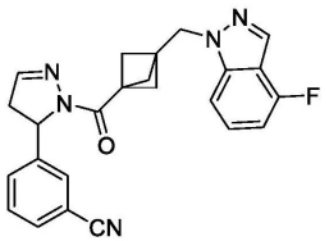
[1060]

66		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-6-甲腈	431/432	**4**
67		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-4-甲腈	431/432	**4**
68		(3-((7-氯-1*H*-吡唑并[4,3-*c*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	441/442	**4**
69		(3-((7-氯-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	440/441	**4**
70		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-氟-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	424/425	**4**
71		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	381/382	**4**

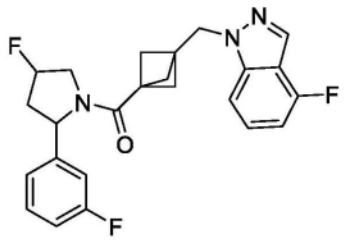
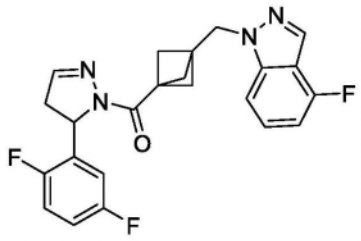
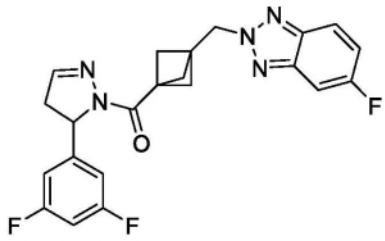
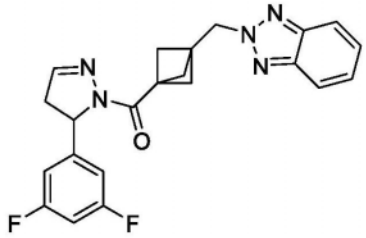
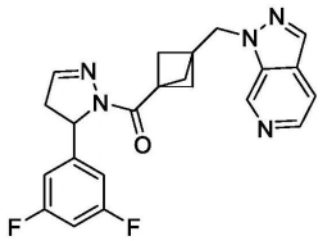
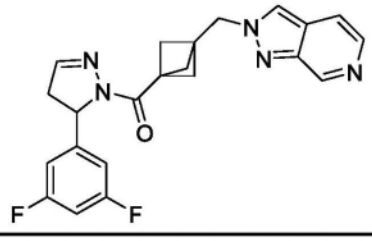
[1061]

72		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	424/425	**4**
73		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-甲氧基-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	436/437	**4**
74		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	370/371	**4**
75		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	384/385	**4**
76		*N*-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	431/432	**10**

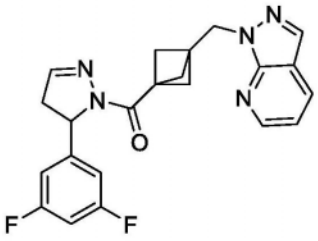
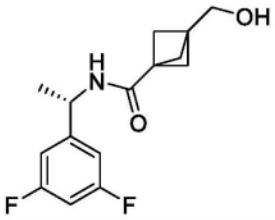
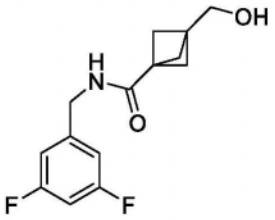
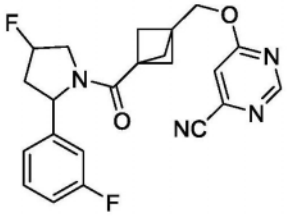
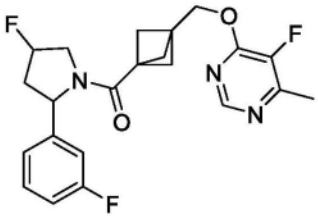
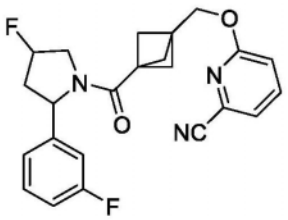
[1062]

77		*N*-(3-腈基苯基)-3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	420/421	**10**
78		3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)-*N*-甲基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	333/334	**10**
79		(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	381/382	**13**
80		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((3-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	423/424	**13**
81		(3-((4-氟-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-苯基-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	388/389	**14**
82		3-(1-(3-((4-氟-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-5-基)苄腈	413/414	**14**

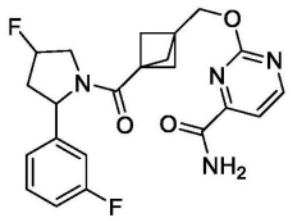
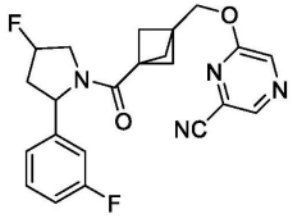
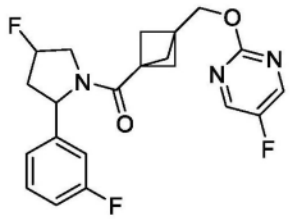
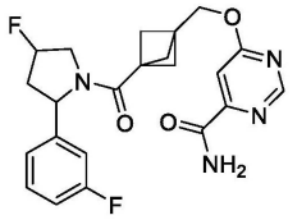
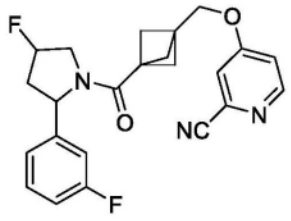
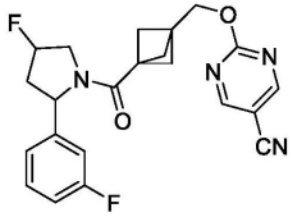
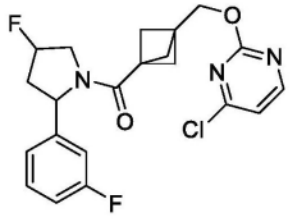
[1063]

83		(3-((4-氟-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮	425/426	**14**
84		(5-(2,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-氟-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	424/424	**14**
85		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-氟-2*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	425/426	**22**
86		(3-((2*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	407/408	**22**
87		(3-((1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	407/408	**22**
88		(3-((2*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡	407/408	**22**

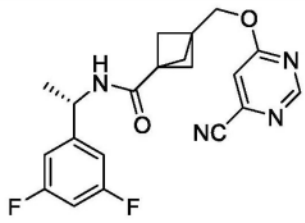
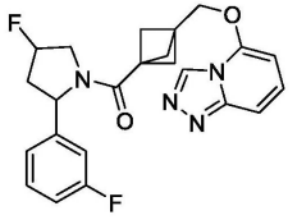
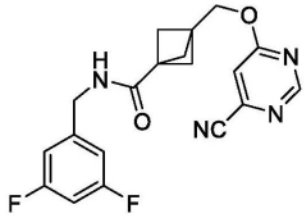
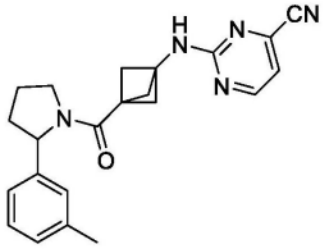
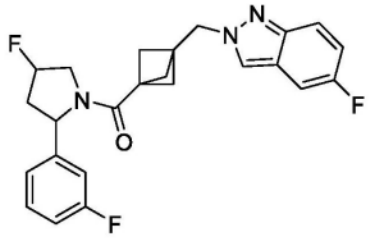
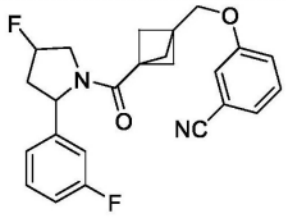
[1064]

		唑-1-基)甲酮		
89		(3-((1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	407/408	**22**
90		(*S*)-*N*-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)-3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	281/282	**24**
91		*N*-(3,5-二氟苄基)-3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	267/268	**24**
92		6-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲腈	410/411	**26**
93		(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(((5-氟-6-甲基嘧啶-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	417/418	**26**
94		6-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡啶甲腈	409/410	**26**

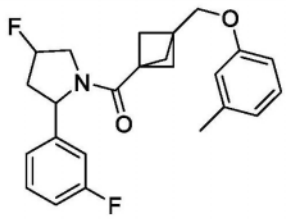
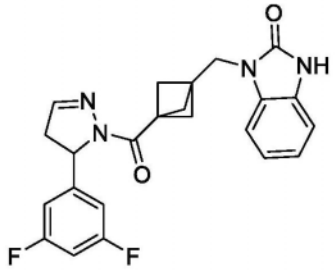
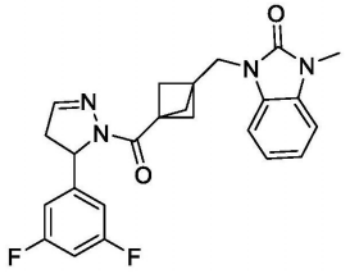
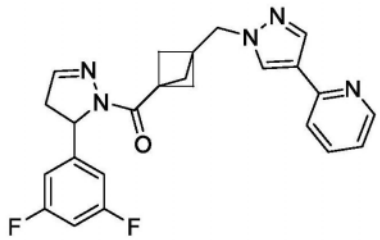
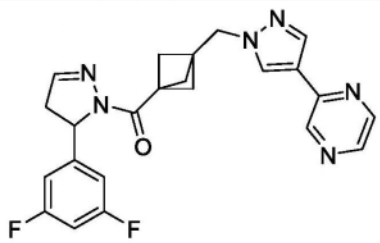
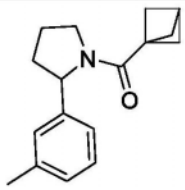
[1065]

95		2-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲酰胺	428/429	**26**
96		6-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	410/411	**26**
97		(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	403/404	**26**
98		6-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲酰胺	428/429	**26**
99		4-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡啶甲腈	409/410	**26**
100		2-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-5-甲腈	410/411	**26**
101		(3-(((4-氯嘧啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮	419/420	**26**

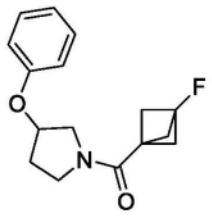
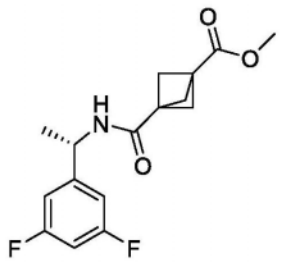
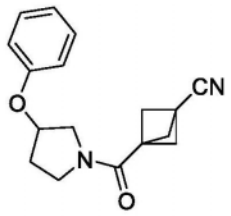
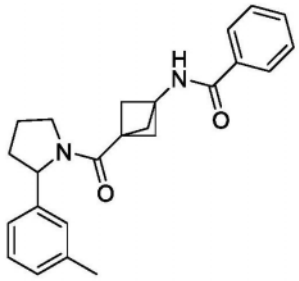
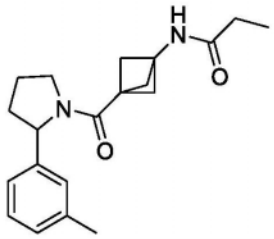
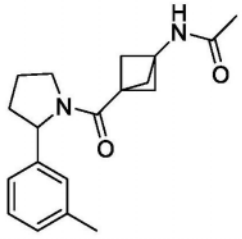
[1066]

102		(*S*)-3-(((6-腈基嘧啶-4-基)氧基)甲基)-*N*-(1-(3,5-二氟苯基)乙基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	384/385	**26**
103		(3-(([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)甲酮	424/425	**26**
104		3-(((6-腈基嘧啶-4-基)氧基)甲基)-*N*-(3,5-二氟苄基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	370/371	**26**
105		2-((3-(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)氨基)嘧啶-4-甲腈	373/374	**26**
106		(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-((5-氟-2*H*-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	425/426	**27**
107		3-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)苄腈	408/409	**31**

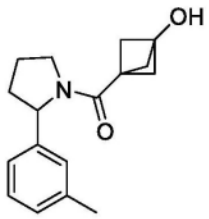
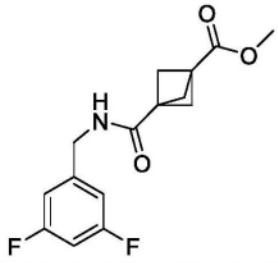
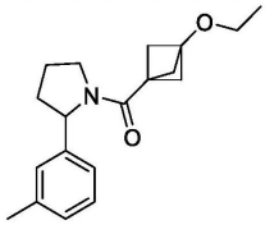
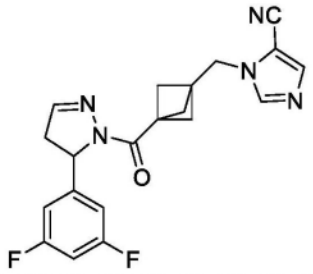
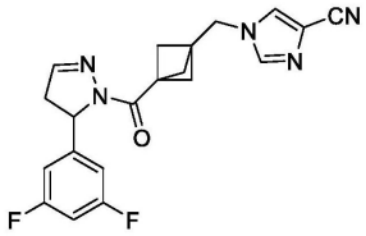
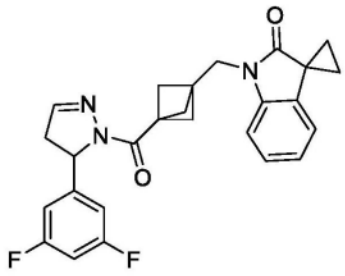
[1067]

108		(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-基)(3-((间甲苯基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	397/398	**31**
109		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1,3-二氢-2*H*-苯并[*d*]咪唑-2-酮	422/423	**32**
110		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-1,3-二氢-2*H*-苯并[*d*]咪唑-2-酮	436/437	**32**
111		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-(吡啶-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	433/434	**33**
112		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-(吡嗪-2-基)-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	434/435	**33**
113		二环[1.1.1]戊-1-基(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-基)甲酮	255/256	**44**

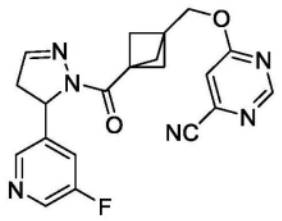
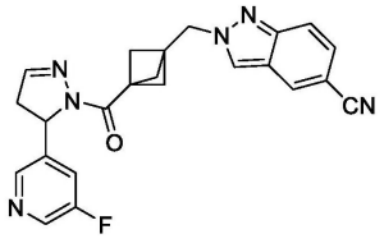
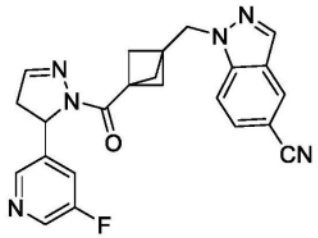
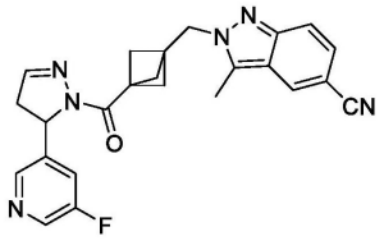
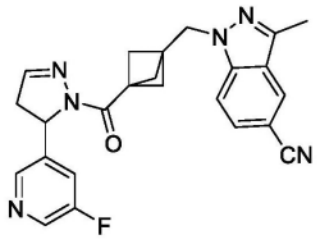
[1068]

114		(3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)(3-苯氧基吡咯烷-1-基)甲酮	275/276	**44**
115		(*S*)-3-((1-(3,5-二氟苯基)乙基)氨基甲酰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯	309/310	**44**
116		3-(3-苯氧基吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲腈	282/283	**44**
117		*N*-(3-(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)苯甲酰胺	374/375	**44**
118		*N*-(3-(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙酰胺	326/327	**44**
119		*N*-(3-(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)乙酰胺	312/313	**44**

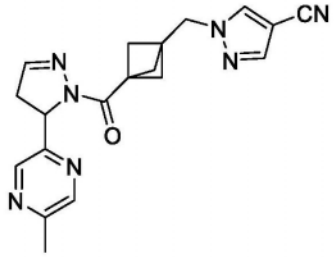
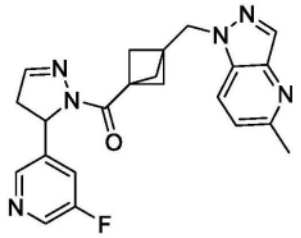
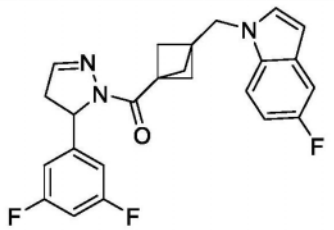
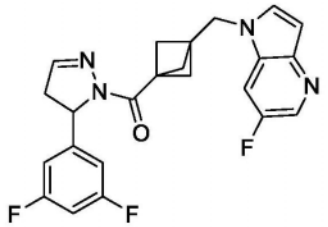
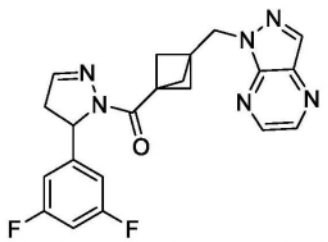
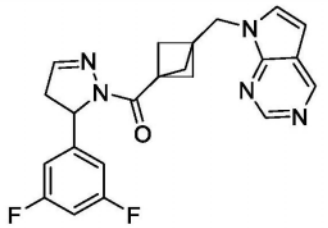
[1069]

120		(3-羟基二环[1.1.1]戊-1-基)(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-基)甲酮	271/272	**44**
121		3-((3,5-二氟苄基)氨基甲酰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯	295/296	**44**
122		(3-乙氧基二环[1.1.1]戊-1-基)(2-(间甲苯基)吡咯烷-1-基)甲酮	299/300	**46**
123		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-咪唑-5-甲腈	381/382	**23**
124		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-咪唑-4-甲腈	381/382	**23**
125		1'-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)螺[环丙烷-1,3'-二氢吲哚]-2'-酮	447/448	**32**

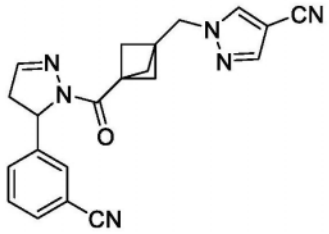
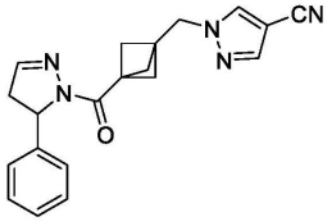
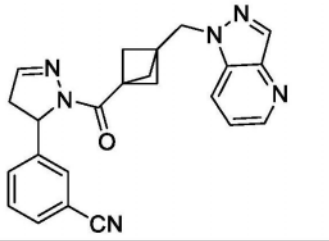
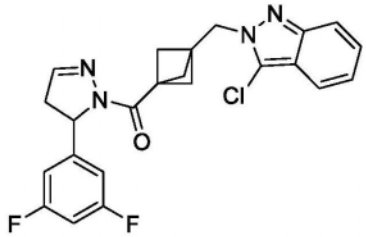
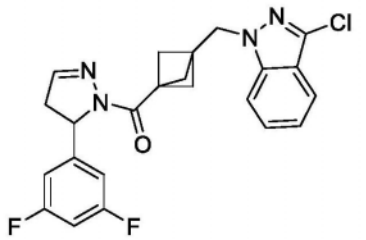
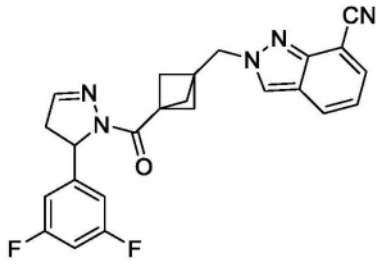
[1070]

126		6-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-4-甲腈	392/393	**39**
127		2-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2*H*-吲唑-5-甲腈	414/415	**3**
128		1-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	414/415	**4**
129		2-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2*H*-吲唑-5-甲腈	428/429	**3**
130		1-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-1*H*-吲唑-5-甲腈	428/429	**4**

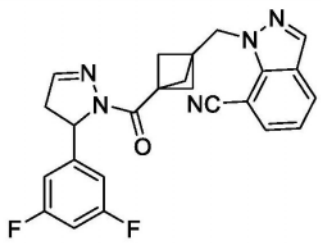
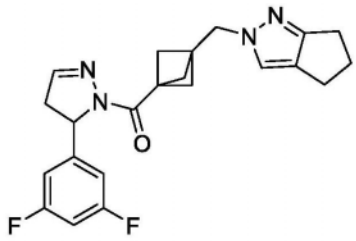
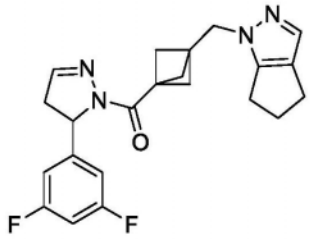
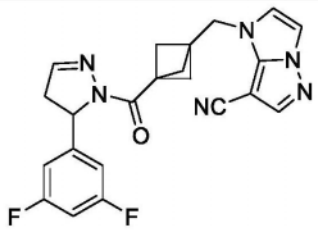
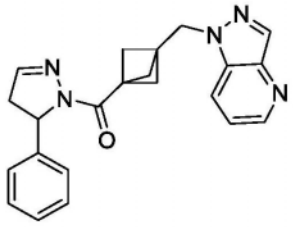
[1071]

131		1-((3-(5-(5-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	361/362	**47**
132		(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	404/405	**4**
133		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-氟-1*H*-吲哚-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	423/424	**4**
134		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-氟-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	424/425	**4**
135		(3-((1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡嗪-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	408/409	**4**
136		(3-((7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡	407/408	**4**

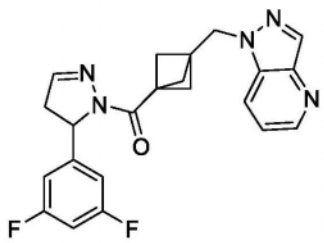
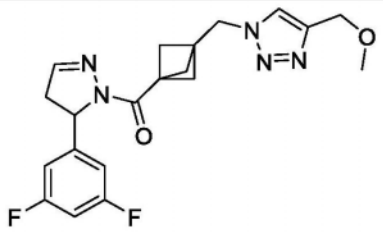
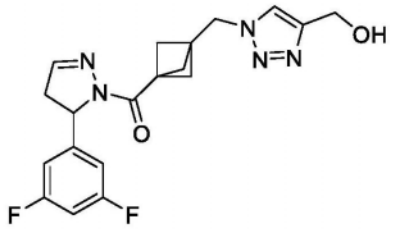
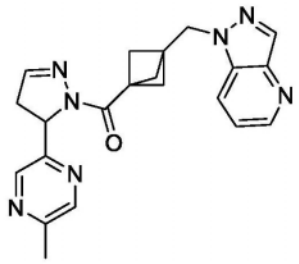
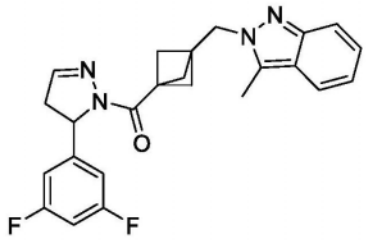
[1072]

		唑-1-基)甲酮		
137		1-((3-(5-(3-腈基苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	370/371	**47**
138		1-((3-(5-苯基-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	345/346	**47**
139		3-(1-(3-((1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-5-基)苄腈	396/397	**48**
140		(3-((3-氯-2*H*-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	440/441	**3**
141		(3-((3-氯-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	440/441	**4**
142		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2*H*-吲唑-7-甲腈	431/432	**3**

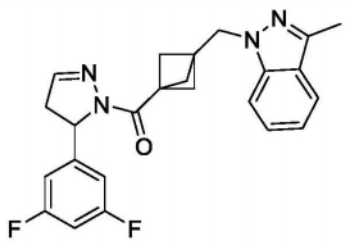
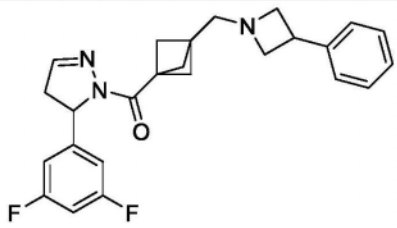
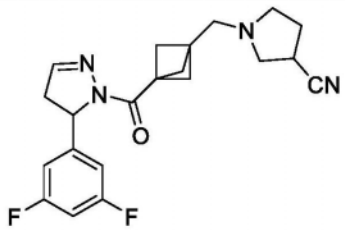
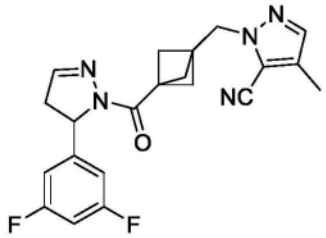
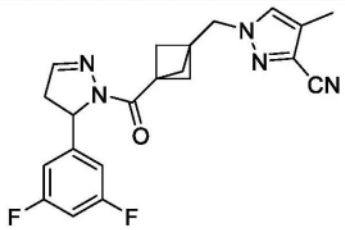
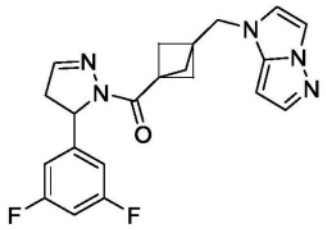
[1073]

143		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-7-甲腈	431/432	**4**
144		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5,6-二氢环戊二烯并[*c*]吡唑-2(4H)-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	396/397	**3**
145		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5,6-二氢环戊二烯并[*c*]吡唑-1(4H)-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	396/397	**4**
146		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-咪唑并[1,2-*b*]吡唑-7-甲腈	420/421	**3**
147		(3-((1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-苯基-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	371/372	**48**

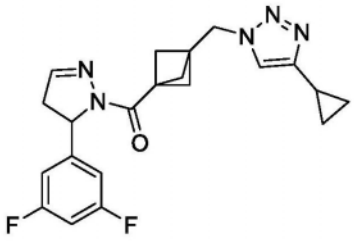
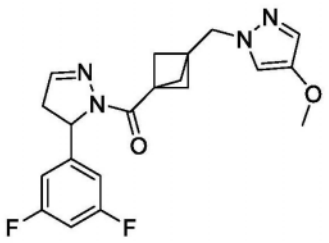
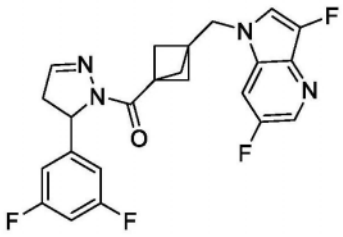
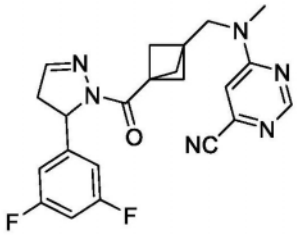
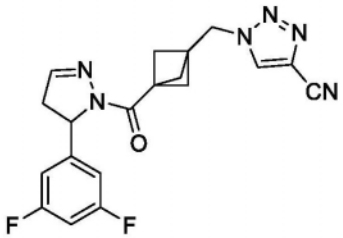
[1074]

148		(3-((1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	421/422	**48**
149		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-(甲氧基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	401/402	**54**
150		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-(羟甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	387/388	**54**
151		(3-((1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(5-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	387/388	**48**
152		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((3-甲基-2*H*-吲唑-2-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	420/421	**3**

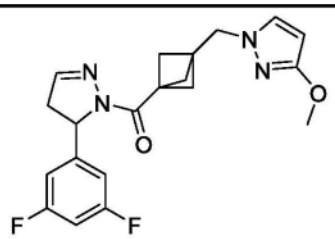
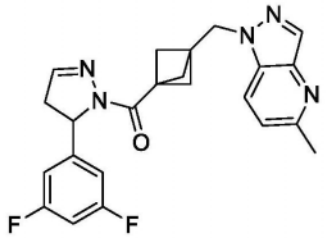
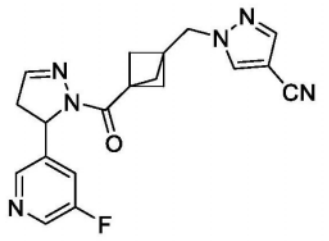
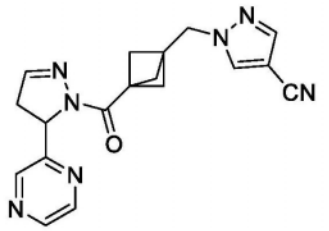
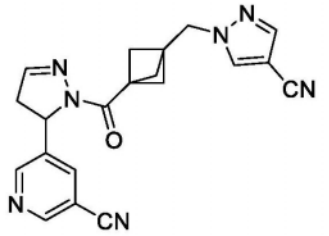
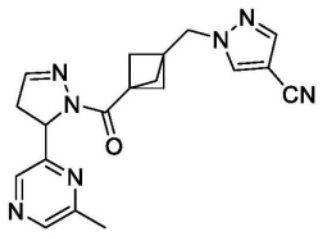
[1075]

153		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((3-甲基-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	420/421	**4**
154		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((3-苯基氮杂环丁烷-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	421/422	**13**
155		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)吡咯烷-3-甲腈	384/385	**13**
156		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-4-甲基-1*H*-吡唑-5-甲腈	395/396	**3**
157		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-4-甲基-1*H*-吡唑-3-甲腈	395/396	**4**
158		(3-((1*H*-咪唑并[1,2-*b*]吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡	395/396	**3**

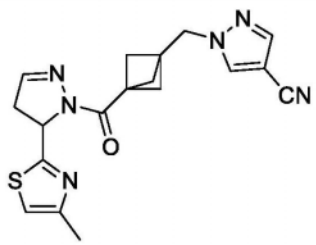
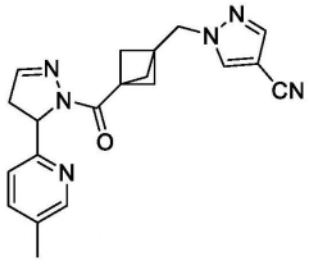
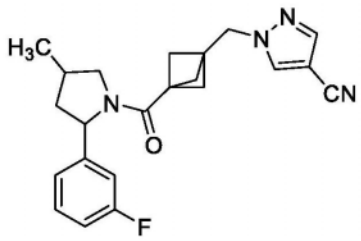
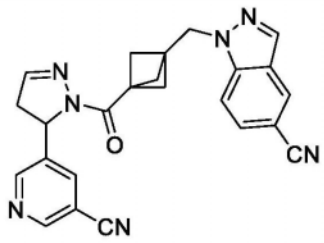
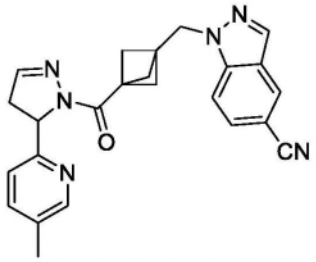
[1076]

		唑-1-基)甲酮		
159		(3-((4-环丙基-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	397/398	**54**
160		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((4-甲氧基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	386/387	**4**
161		(3-((3,6-二氟-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	442/443	**4**
162		6-(((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-4-甲腈	422/423	**26**
163		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲腈	382/383	**54**

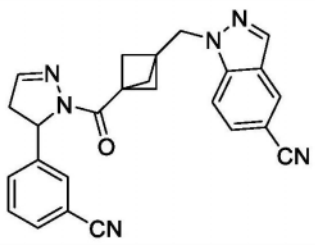
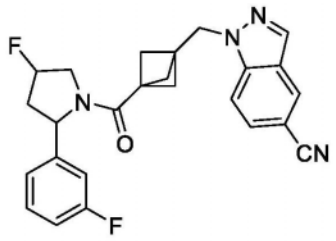
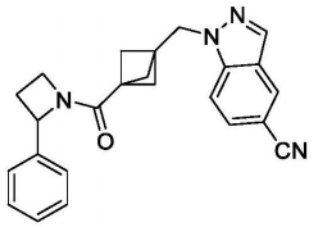
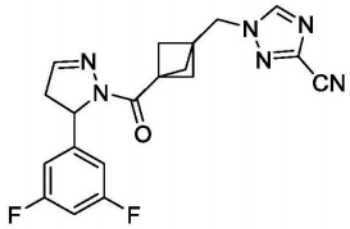
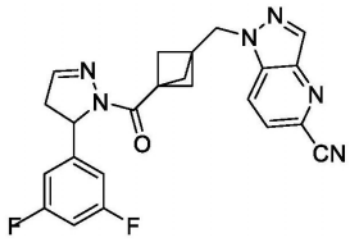
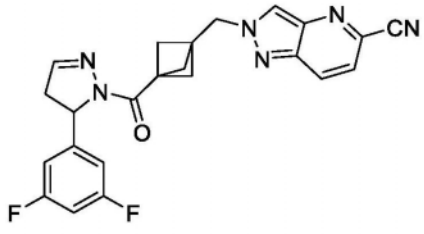
[1077]

164		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((3-甲氧基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	386/387	**4**
165		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	421/422	**4**
166		1-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	364/365	**47**
167		1-((3-(5-(吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	347/348	**47**
168		5-(1-(3-((4-腈基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-5-基)烟腈	371/372	**47**
169		1-((3-(5-(6-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	361/362	**47**

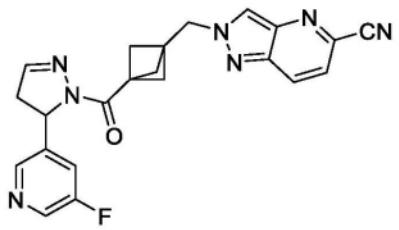
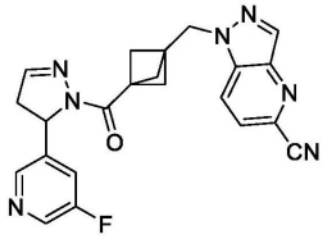
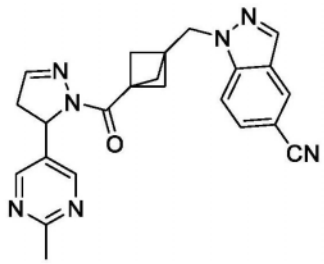
[1078]

170		1-((3-(5-(4-甲基噻唑-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	366/367	**47**
171		1-((3-(5-(5-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	360/361	**47**
172		1-((3-(2-(3-氟苯基)-4-甲基吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-4-甲腈	378/379	**49**
173		1-((3-(5-(5-腈基吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	421/422	**49**
174		1-((3-(5-(5-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	410/411	**49**

[1079]

175		1-((3-(5-(3-腈基苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	420/421	**49**
176		1-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	432/433	**49**
177		1-((3-(2-苯基氮杂环丁烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	382/383	**49**
178		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲腈	382/383	**3**
179		1-((3-(5-(3-氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈	432/433	**4**
180		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈	432/433	**3**

[1080]

181		2-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈	415/416	**3**
182		1-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈	415/416	**4**
183		1-((3-(5-(2-甲基嘧啶-5-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	411/412	**49**

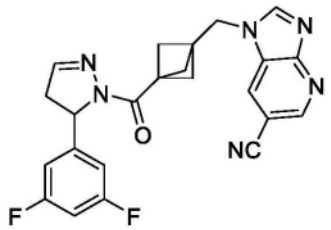
[1081] (a)MS报告为精确质量数/观测的MS^+

[1082] (b)合成类似于用于所引用的实例的程序

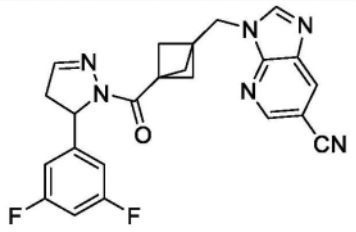
[1083] 表3中披露的化合物以单一区域异构纯化合物的形式形成;作为两种区域异构结构中的任一种的指定尚未确定。

[1084] 表3.实例184。

[1085]

实例编号	结构	名称	MS	程序实例编号
184		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈	432/433	**23**

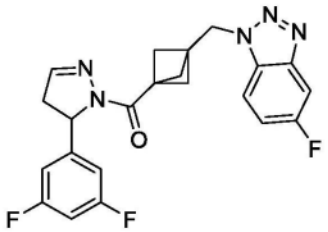
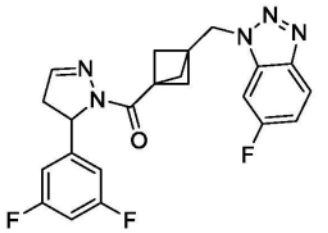
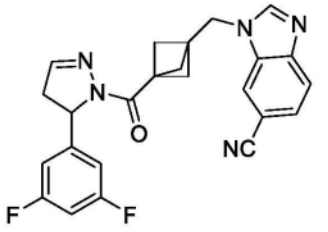
[1086]

实例编号	结构	名称	MS	程序实例编号
		3-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈		

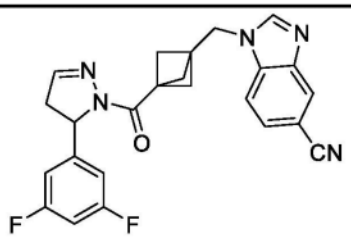
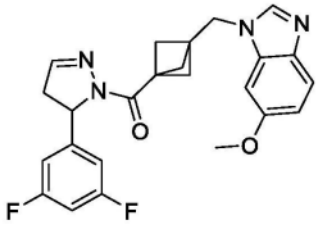
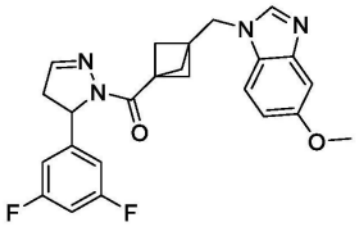
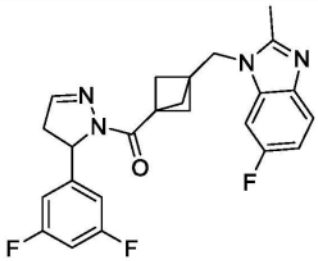
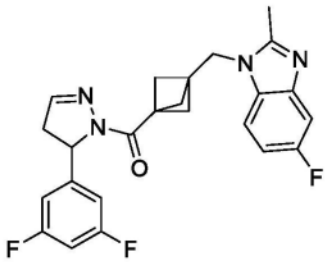
[1087] 表4中披露的化合物形成为区域异构混合物。

[1088] 表4.实例185-194。

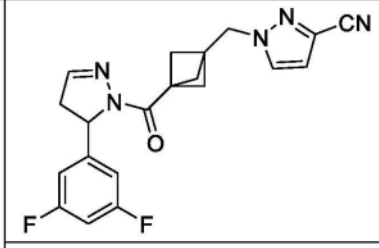
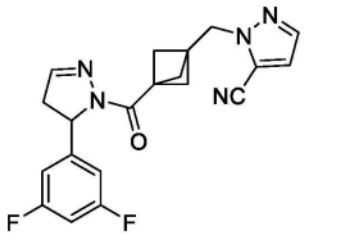
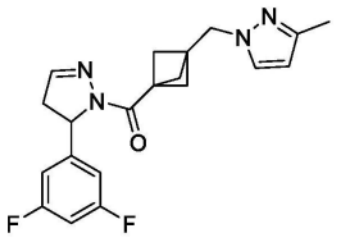
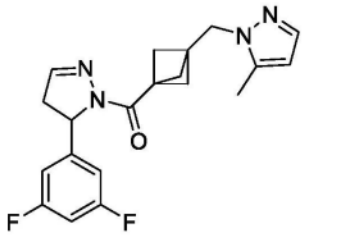
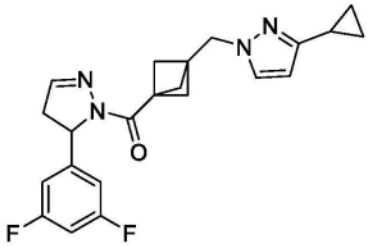
[1089]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
185		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-氟-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	425/426	22
		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-氟-1*H*-苯并[*d*][1,2,3]三唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮		
186		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈	431/432	23

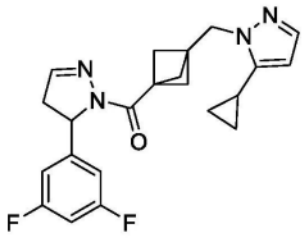
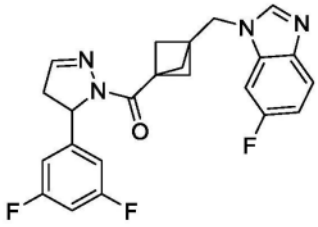
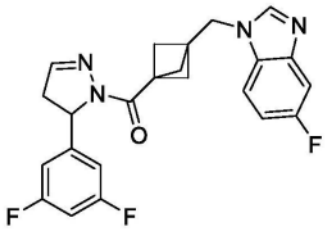
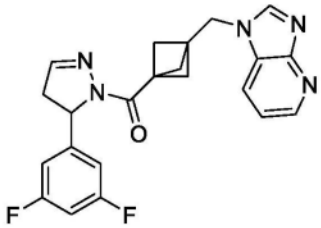
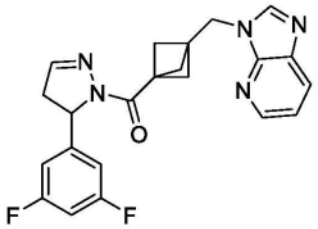
[1090]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈		
187		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	436/438	**23**
		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-甲氧基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮		
188		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	438/439	**23**
		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-氟-2-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮		

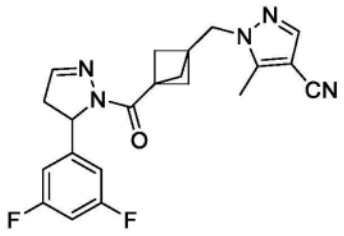
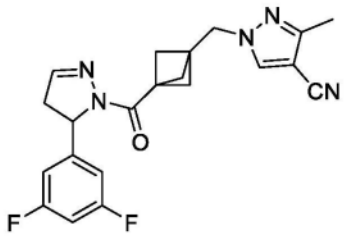
[1091]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
189		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-3-甲腈	381/382	33
		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑-5-甲腈		
190		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((3-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	370/371	33
		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-甲基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮		
191		(3-((3-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	396/397	33

[1092]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
		(3-((5-环丙基-1*H*-吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮		
192		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	424/425	4
		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-氟-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮		
193		(3-((1*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	408/409	23
		(3-((3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮		

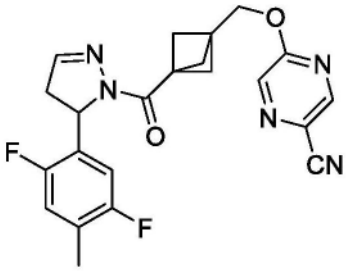
[1093]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
194		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-5-甲基-1*H*-吡唑-4-甲腈	395/396	3/4
		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-1*H*-吡唑-4-甲腈		

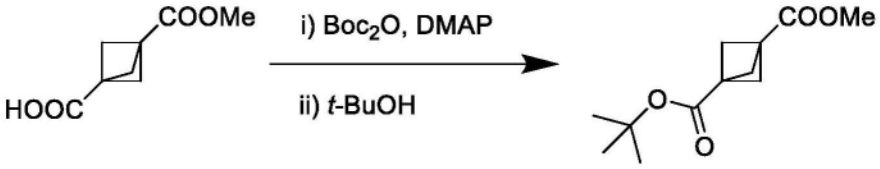
[1094] (a)MS报告为精确质量数/观测的MS^+

[1095] (b)合成类似于用于所引用的实例的程序

[1096] 实例195

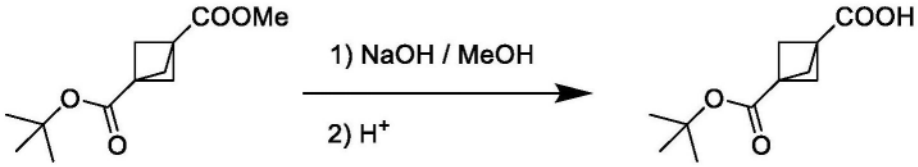
[1097] 

[1098] 5-((3-(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1099] 

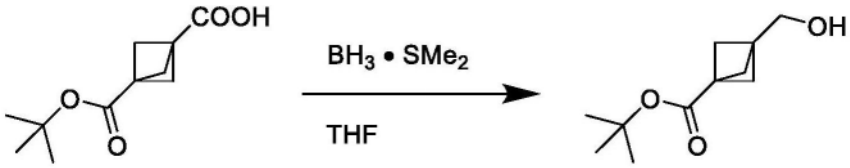
[1100] 二环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酸1-(叔丁基)3-甲基酯向含有3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(24.7g,145mmol)、DMAP(5.32g,43.5mmol)和Boc_2O(67.4ml,290mmol)的烧瓶中添加tBuOH(97ml),并将混合物在rt下搅拌。将反应物在N_2流下排出,在气体释放减弱后,将反应物搅拌3天,此时物质固化。将反应物用CH_2Cl_2稀释并浓缩,然后用Et_2O(100ml)稀释并用柠檬酸水溶液(250ml,10%)、NaOH水溶液(250ml,0.1M)和盐水洗涤。用相同的Et_2O(2x125ml)萃取每个含水层。将有机层合并,经$MgSO_4$干燥,并浓缩,并将残余tBuOH与CH_2Cl_2/己烷共沸,得到标题化合物(42.7g,181mmol,125%收率),为白色蜡状固体,含有11摩尔%tBuOH,并且标题化合物纯度为96%。该物质无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1101] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ3.61(s,3H),2.19(s,6H),1.40(s,9H)。

[1102] 

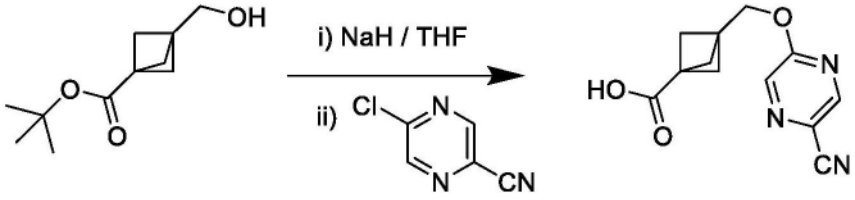
[1103] 3-(叔丁氧羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸向来自前一步骤的产物(13.3g,58.8mmol)在MeOH(147ml)中的溶液中添加NaOH(64.7ml,64.7mmol),并将所得混合物在rt下搅拌直至起始材料完全消耗。将反应混合物部分地浓缩,用水稀释,并用$E_2$0洗涤。将含水层用柠檬酸酸化至pH 3。将所得沉淀过滤并用水洗涤。将滤液中形成的附加的沉淀物过滤在第一沉淀物上。将第二滤液中形成的附加的固体过滤在第一沉淀物和第二沉淀物的混合物上。将最终合并的固体用更多的水和己烷洗涤,得到标题化合物(8.94g,42.1mmol,71%收率)。

[1104] MS(ES$^-$)$C_{11}H_{16}O_4$要求:212,实测:211[M-H]$^-$。

[1105] 

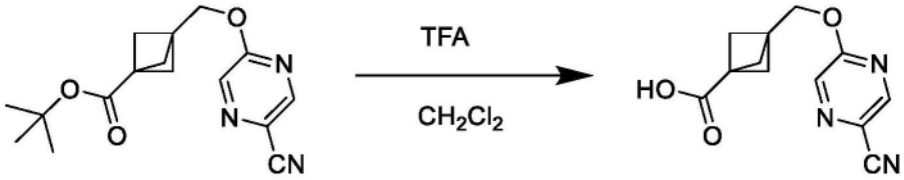
[1106] 3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯向来自前一步骤的产物(25.5g,120mmol)在THF(240ml)中的冷却的0℃溶液中滴加BH_3 • SMe_2(2M的THF溶液,66ml,130mmol),并将所得混合物在0℃下搅拌,升温至rt并搅拌2天。然后将反应混合物冷却至0℃并滴加水(11mL),在此期间释放出气体,随后添加固体K_2CO_3(~30g)。将反应混合物部分地浓缩,用水稀释并用EtOAc(2x300ml)萃取。将每个有机层用盐水洗涤,合并,经$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到标题化合物(24g,121mmol,101%收率),为透明液体,随时间的推移硬化为部分不透明的固体。

[1107] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ4.49(t,J=5.6Hz,1H),3.31(d,J=5.6Hz,2H),1.74(s,6H),1.34(s,9H)。

[1108] 

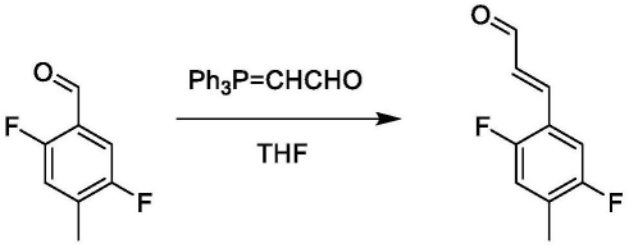
[1109] 3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯向来自前一步骤的产物(2.66g,13.4mmol)在THF(33.5ml)中的冷却的0℃悬浮液中添加NaH(0.590g,14.8mmol,60%的矿物油分散体)并将在0℃下搅拌15min。向反应中滴加5-氯吡嗪-2-甲腈(2.43g,17.4mmol)的THF(33.5ml)溶液。将混合物在0℃下搅拌,并使其升温至rt过夜。将反应物倒入冰和饱和NH_4Cl的混合物中并搅拌直至冰融化。用EtOAc(3x50ml)萃取混合物。将每个有机层用相同的盐水洗涤,合并,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0至20%8:2EtOAc:IPA的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(2.92g,9.69mmol,72%收率),为白色固体。

[1110] MS(ES$^+$)$C_{16}H_{19}N_3O_3$要求:301,实测:302[M+H]$^+$。

[1111] 

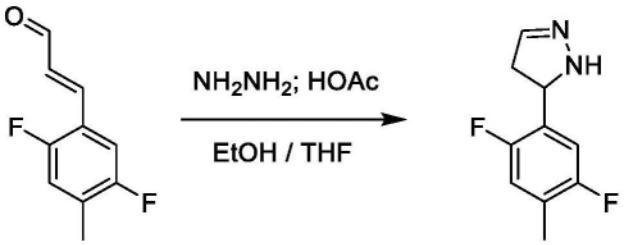
[1112] 3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸向来自前一步骤的产物(1.18g,3.92mmol)在CH_2Cl_2(12ml)中的冷却至0℃的溶液中添加TFA(4.0ml,52mmol),并搅拌所得混合物并使其升温至rt。4h后浓缩反应,并将残余溶剂与甲苯和CH_2Cl_2/己烷共沸。将残余物用EtOAc和水稀释,并分离各相。用EtOAc(3x)萃取含水层。将每个有机层用相同的盐水洗涤,合并,经$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到标题化合物(0.84g,3.43mmol,87%收率)。

[1113] MS(ES^-)$C_{12}H_{11}N_3O_3$要求:245,实测:244$[M-H]^-$。

[1114] 

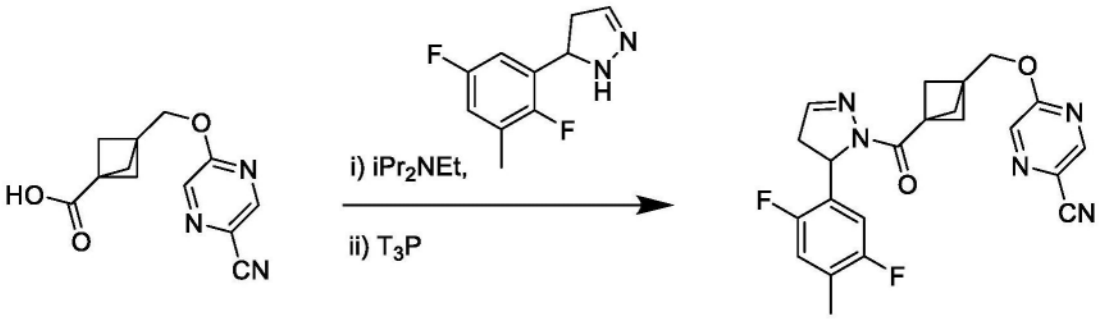
[1115] (E)-3-(2,5-二氟-4-甲苯基)丙烯醛向含有2,5-二氟-4-甲基苯甲醛(1g,6.4mmol)的THF(3mL)溶液的烧瓶中添加2-(三苯基-λ^5-亚膦基)乙醛(1.9g,6.4mmol),然后将反应物在80℃下加热过夜。反应变成深棕色。然后将反应物吸附到硅胶上并通过快速色谱法(0-15%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(406.5mg,2.231mmol,34.8%收率),为黄色固体。

[1116] MS(ES^+)$C_{10}H_8F_2O$要求:182,实测:183$[M+H]^+$。

[1117] 

[1118] 5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑在0℃下,在5min内向水合肼(205μl,3.35mmol)在乙醇(3570μl)中的溶液中滴加HOAc(217μl,3.79mmol)。将反应物加热至45℃,并向反应混合物中添加来自前一步骤的产物(406.5mg,2.231mmol)在THF(893μl)中的溶液。然后将反应物容器密封并在90℃下搅拌过夜。反应混合物变成黄色。将反应物冷却,吸附到硅胶上,并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0-40%EtOAc:iPrOH(4:1)的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(355mg,1.81mmol,81%收率),为黄色油状物。

[1119] MS(ES^+)$C_{10}H_{10}F_2N_2$要求:196,实测:197$[M+H]^+$。

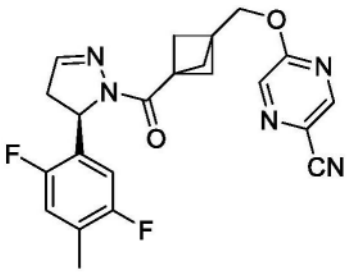
[1120] 

[1121] 5-((3-(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈向3-(((5-氰基吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸在DMF(2.0mL)中的溶液中添加来自前一步骤的产物(84mg,0.43mmol)、iPr_2NEt(213μl,1.22mmol)和T3P(50%的EtOAc溶液,728μl,1.22mmol)并将所得混合物在rt下搅拌过夜。将反应混合物用水和饱和$NaHCO_3$稀释并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0-20%80:20EA:IPA的己烷溶液,25min)),随后通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;20min;柱:C18)纯化两次。将收集的级分合并,浓缩,用EtOAc稀释,并用饱和$NaHCO_3$碱化。分离各相,并将有机相用H_2O洗涤,然后用盐水洗涤。将含水层用EtOAc萃取一次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到(15.9mg,0.038mmol,9.21%收率),为白色固体。

[1122] MS(ES^+)$C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$要求:423,实测:424$[M+H]^+$。

[1123] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.83(d,J=1.3Hz,1H),8.50(d,J=1.3Hz,1H),7.27-7.21(m,1H),7.17(dd,J=10.5,6.1Hz,1H),6.74(dd,J=9.7,6.2Hz,1H),5.36(dd,J=12.1,5.2Hz,1H),4.49(s,2H),3.43(ddd,J=18.9,12.1,1.6Hz,1H),2.70(ddd,J=18.8,5.3,1.8Hz,1H),2.25-2.16(m,3H),2.07(s,6H)。

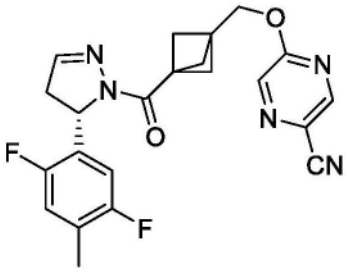
[1124] 实例196

[1125] 

[1126] (R)-5-((3-(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1127] 以及

[1128] 实例197

[1129] 

[1130] (S)-5-((3-(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1131] 实例196:标题化合物通过实例195的SFC纯化使用以下条件获得:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:B:0.1%$NH_3 \cdot H_2O$ MEOH;B%:60%-60%,梯度时间(min):4.5;100;流速(mL/min):70。将洗脱液浓缩(在第一次浓缩后添加ACN),得到标题化合物,为第一个洗脱出来的且不太有效的异构体。由于观测到的效力,并且考虑到已经获得RIPK1蛋白-抑制剂共晶体结构的类似分子的已知结合模式,将该化合物指定为(R)对映异构体。

[1132] MS(ES^+)$C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$要求:423,实测:424$[M+H]^+$。

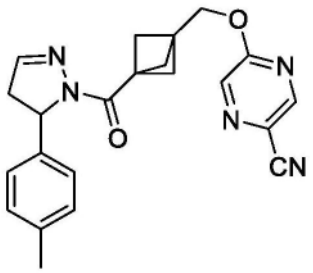
[1133] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.44(d,J=1.4Hz,1H),8.30(d,J=1.4Hz,1H),6.95(t,J=1.6Hz,1H),6.87(dd,J=6.1,10.0Hz,1H),6.67(dd,J=6.1,9.4Hz,1H),5.48(dd,J=5.2,12.0Hz,1H),4.47(s,2H),3.37(ddd,J=1.5,12.0,18.7Hz,1H),2.74(ddd,J=0.9,5.2,18.7Hz,1H),2.22(d,J=1.8Hz,3H),2.20(s,6H)

[1134] 实例197:标题化合物通过如实例196所述的实例195的SFC纯化获得,为第二个洗脱出来的且更有效的异构体。由于观测到的效力,并且考虑到已经获得RIPK1蛋白-抑制剂共晶体结构的类似分子的已知结合模式,将该化合物指定为(S)对映异构体。

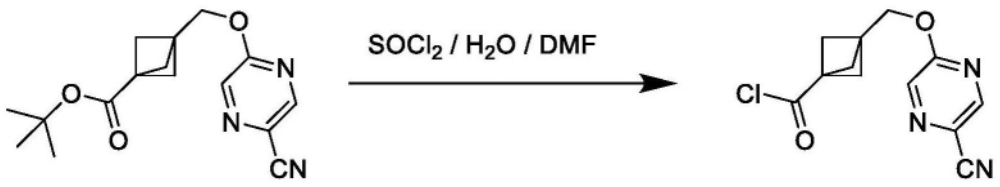
[1135] MS(ES^+)$C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$要求:423,实测:424$[M+H]^+$。

[1136] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.44(d,J=1.4Hz,1H),8.30(d,J=1.3Hz,1H),6.95(t,J=1.6Hz,1H),6.90-6.84(m,1H),6.70-6.65(m,1H),5.52-5.44(m,1H),4.47(s,2H),3.44-3.31(m,1H),2.80-2.70(m,1H),2.23-2.21(m,3H),2.20(s,6H)。

[1137] 实例198

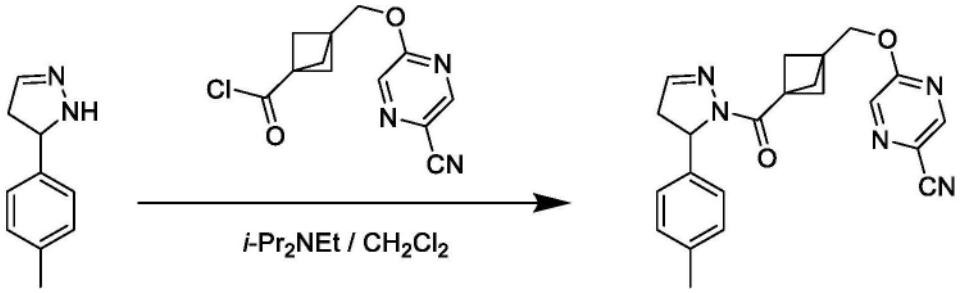
[1138] 

[1139] 5-((3-(5-(对甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1140] 

[1141] 3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰氯

[1142] 向3-(((5-氰基吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.332mmol)在$SOCl_2$(240μl,3.3mmol)中的溶液中添加H_2O(6.0μl,0.33mmol),并将所得混合物在rt下搅拌2h。向反应中添加DMF(1.3μl,0.017mmol),并将反应物在rt下搅拌3h。浓缩反应,并将残余溶剂与甲苯和CH_2Cl_2/己烷共沸,得到标题化合物,为白色半固体。通过LCMS分析等分试样的MeOH溶液,得到甲酯,MS(ES+)$C_{13}H_{13}N_3O_3$要求:259,实测260[M+H]+。该物质无需进一步纯化即可用于下一步。

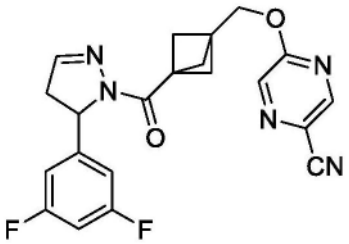
[1143] 

[1144] 5-((3-(5-(对甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈将来自前一步骤的产物(22mg,0.083mmol)在CH_2Cl_2(200μL)中的溶液的等分试样滴加到5-(对甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑(14.70mg,0.092mmol)和iPr_2NEt(72.9μL,0.417mmol)溶解在CH_2Cl_2(200μL)中并在冰浴中冷却,同时在N_2下搅拌。将所得混合物在0℃下搅拌30min,然后在rt下搅拌过夜。将反应物直接上样到干燥的12 RediSep®柱上并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0至20%的EtOAc:IPA(4:1)的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(13mg,0.034mmol,40%收率),为浅黄色半固体。

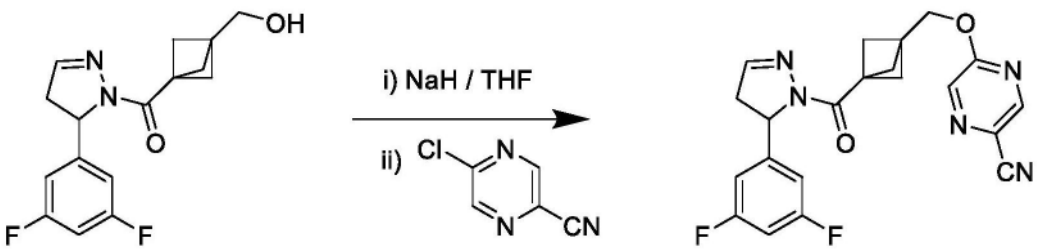
[1145] MS(ES+)$C_{22}H_{21}N_5O_2$要求:387,实测:388[M+H]+。

[1146] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.83(d,J=1.3Hz,1H),8.50(d,J=1.3Hz,1H),7.24-7.18(m,1H),7.12(d,J=7.7Hz,2H),7.01-6.94(m,2H),5.25(dd,J=11.8,4.5Hz,1H),4.49(s,2H),3.47-3.37(m,1H),2.62(ddd,J=18.9,4.6,1.8Hz,1H),2.26(s,3H),2.07(s,6H)。

[1147] 实例199

[1148] 

[1149] 5-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

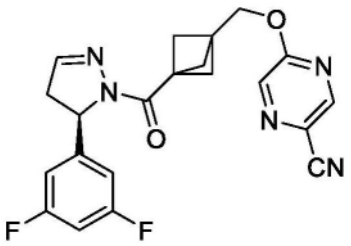
[1150] 

[1151] 向(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(990mg,3.23mmol)在THF(8mL)中的冷却的0℃悬浮液中添加NaH(矿物油分散体,60%)(142mg,3.56mmol),并将反应物在0℃下搅拌15min。向反应中滴加5-氯吡嗪-2-甲腈(586mg,4.20mmol)的THF(8mL)溶液,并将混合物在0℃下搅拌,然后升温至rt过夜。将反应物倒入冰和饱和NH_4Cl的混合物中并搅拌直至冰融化。用EtOAc(3x50ml)萃取混合物。将每个有机层用相同的盐水洗涤,合并,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0至20%8:2EtOAc:IPA的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(1060mg,2.59mmol,80%收率),为白色固体。

[1152] (ES^+) $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$要求:409,实测:4104$[M+H]^+$。

[1153] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.83(d,J=1.3Hz,1H),8.50(d,J=1.3Hz,1H),7.21(d,J=1.6Hz,1H),7.16-7.09(m,1H),6.84-6.76(m,2H),5.33(dd,J=11.9,4.9Hz,1H),4.49(s,2H),3.47-3.37(m,1H),2.75-2.67(m,1H),2.09(s,6H)。

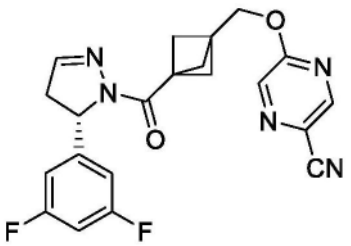
[1154] 实例200

[1155] 

[1156] (R)-5-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1157] 以及

[1158] 实例201

[1159] 

[1160] (S)-5-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1161] 实例200:标题化合物通过实例199的SFC纯化获得,为第一个洗脱出来的且不太有效的异构体。由于观测到的效力,并且考虑到已经获得RIPK1蛋白-抑制剂共晶体结构的类似分子的已知结合模式,将该化合物指定为(R)对映异构体。

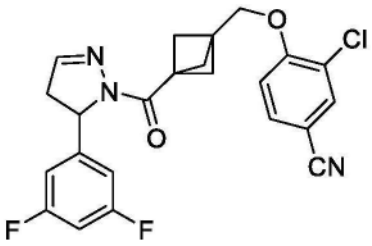
[1162] 实例201:标题化合物通过实例199的SFC纯化获得,为第二个洗脱出来的且更有效的异构体。由于观测到的效力,并且考虑到已经获得RIPK1蛋白-抑制剂共晶体结构的类似分子的已知结合模式,将该化合物指定为(S)对映异构体。

[1163] (ES^+) $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$要求:409,实测:4104$[M+H]^+$。

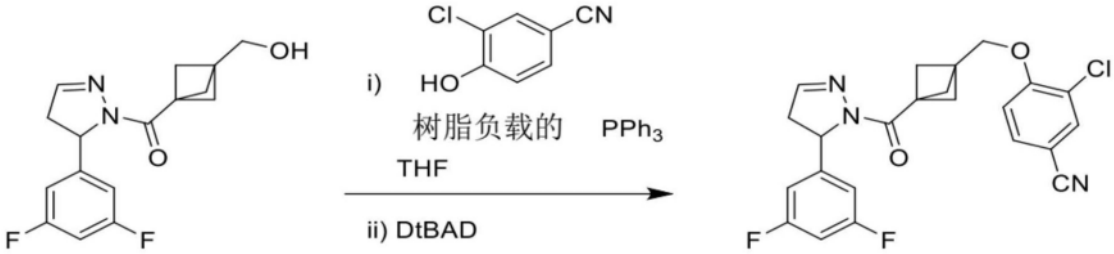
[1164] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.83(d,J=1.3Hz,1H),8.50(d,J=1.3Hz,1H),7.21(d,J=1.8Hz,1H),7.18-7.09(m,1H),6.84-6.76(m,2H),5.33(dd,J=11.9,4.9Hz,1H),4.49

(s,2H),3.41(ddd,J=19.0,11.9,1.6Hz,1H),2.70(ddd,J=18.9,4.9,1.7Hz,1H),2.09(s,6H)。

[1165] 实例202

[1166] 

[1167] 3-氯-4-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)苄腈

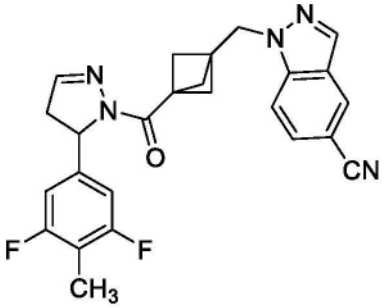
[1168] 

[1169] 向(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮(20mg,0.065mmol)在THF(320μl)中的溶液中添加3-氯-4-羟基苄腈(13mg,0.085mmol)和树脂负载的PPh_3(0.3mmol/g,44mg,0.13mmol)并将所得混合物在rt下搅拌10min。向反应中添加DtBAD(20mg,0.085mmol)并将反应物在rt下搅拌过夜。向反应中添加CELITE®,并将混合物用CH_2Cl_2稀释,通过CELITE®床上过滤,并用CH_2Cl_2冲洗。向滤液中添加TFA(50uL),并浓缩反应混合物。将残余物溶解在DMSO(200ul)中并过滤,并用MeOH(2x150ul)冲洗沉淀物。将合并的有机溶液通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(0.8mg,1.840μmol,2.8%收率),为白色固体。

[1170] MS(ES+)$C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_2$要求:441,实测:442$[M+H]^+$。

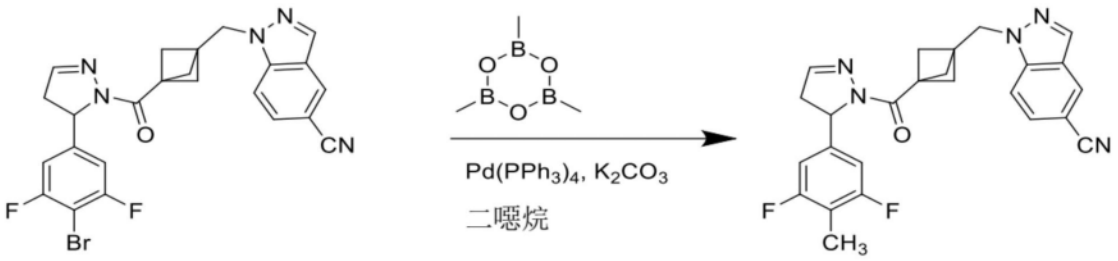
[1171] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=2.2Hz,1H),7.81(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),7.23(t,J=1.7Hz,1H),7.13(tt,J=9.3,2.3Hz,1H),6.86-6.78(m,2H),5.34(dd,J=12.0,4.9Hz,1H),4.28(s,2H),3.43(ddd,J=18.7,11.9,1.6Hz,1H),2.71(ddd,J=19.0,4.9,1.8Hz,1H),2.11(s,6H)。

[1172] 实例203

[1173] 

[1174] 1-((3-(5-(3,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-

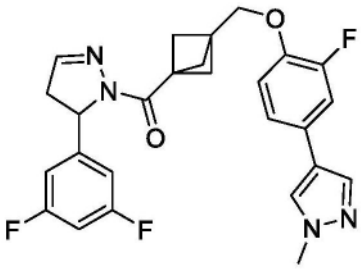
基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈

[1175] 

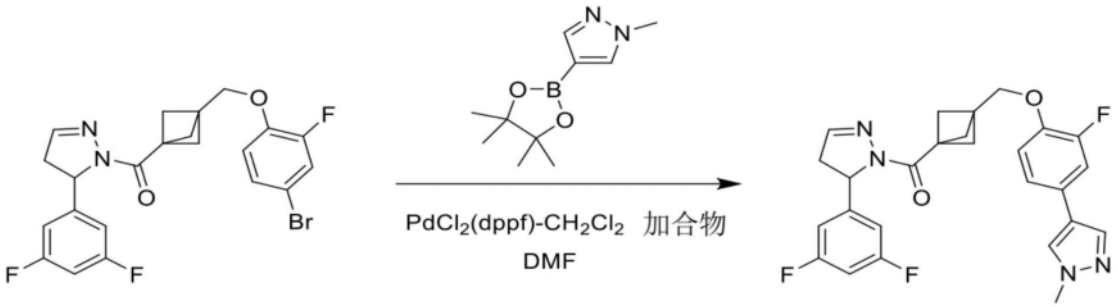
[1176] 向装有搅拌棒并含有2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(4.2mg,0.033mmol)、K_2CO_3(5.8mg,0.042mmol)和Pd$(PPh_3)_4$(1.6mg,1.4μmol)的小瓶中添加1-((3-(5-(4-溴-3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1H-吲唑-5-甲腈(实例241,14mg,0.028mmol)在N_2-脱气的二噁烷(50μl)中的溶液。将反应混合物用N_2脱气,密封,然后在100℃下加热过夜。使反应混合物冷却至rt,用10%TFA的MeOH(300μL)溶液稀释,并通过棉塞过滤。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(2.6mg,5.8μmol,20%收率),为白色固体。

[1177] MS(ES^+) $C_{25}H_{21}F_2N_5O$要求:445,实测:446$[M+H]^+$。

[1178] 实例204

[1179] 

[1180] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

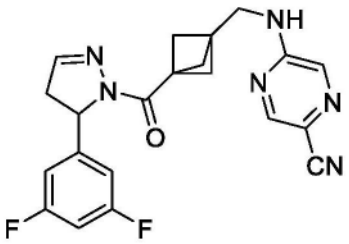
[1181] 

[1182] 向小瓶中的(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮(实例331,4.1mg,8.6μmol)在N_2-脱气的DMF(86μl)中的溶液中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(2.3mg,0.011mmol)和Na_2CO_3(2M,8.6μl,0.017mmol),并搅拌所得混合物并用N_2吹扫。向该混合物中添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1mg,0.9μmol)。将小瓶密封并在80℃下搅拌过夜。允许反应混合物冷却至rt。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H_2O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10-90%;12min;柱:C18)纯化,得到标题化合物(1.6mg,3.33μ

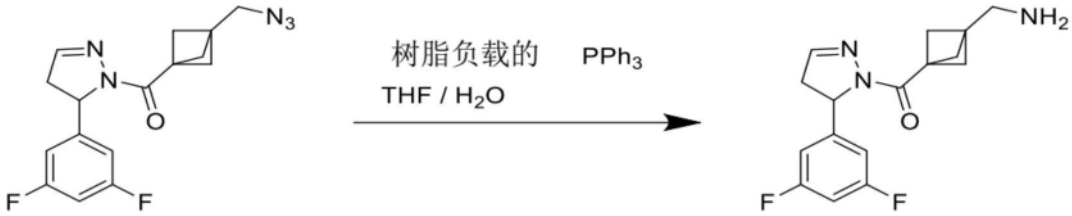
mol,38%收率),为白色固体。

[1183] MS(ES$^+$)$C_{26}H_{23}F_3N_4O_2$要求:480,实测:481[M+H]$^+$。

[1184] 实例205

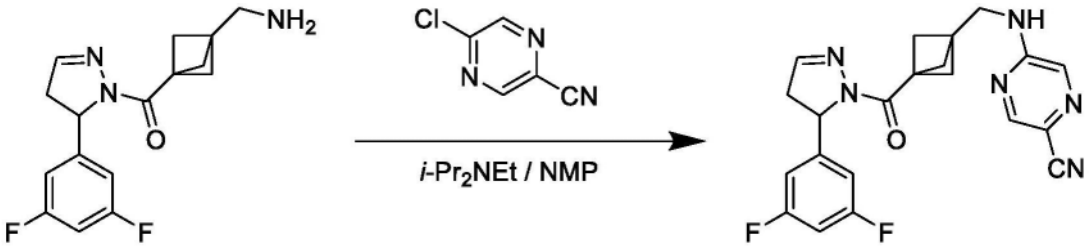
[1185] 

[1186] 5-(((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基)吡嗪-2-甲腈

[1187] 

[1188] (3-(氨基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮向(3-(叠氮甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮(140mg,0.42mmol)在THF(2ml)和H_2O(10μl)中的溶液中添加树脂负载的PPh_3(0.3mmol/g,210mg,0.63mmol),并将所得混合物在rt下搅拌3天。向混合物中添加CH_2Cl_2和CELITE®,并通过CELITE®塞过滤混合物。浓缩滤液,得到132mg(0.432mmol,102%收率),为白色固体。

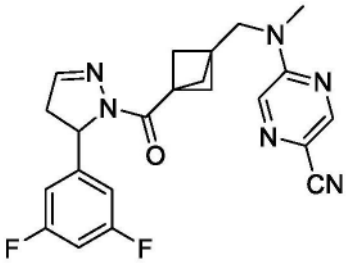
[1189] MS(ES$^+$)$C_{16}H_{17}F_2N_3O$要求:305,实测:306[M+H]$^+$。

[1190] 

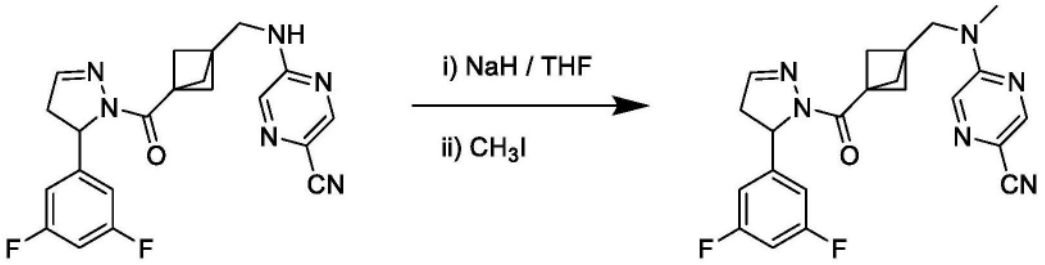
[1191] 5-(((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基)吡嗪-2-甲腈向微波小瓶中装入来自前一步骤的产物(21mg,0.069mmol)、5-氯吡嗪-2-甲腈(14mg,0.10mmol)、iPr_2NEt(48μl,0.28mmol)和NMP(344μl)。将小瓶密封并将反应混合物在微波反应器中在150℃下加热30min。将反应混合物用EtOAc(4mL)稀释,添加H_2O(4mL),并分离各层。将水相用EtOAc(2x3mL)萃取,并将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0-50%EA:IPA 4:1的己烷溶液))纯化,得到(13.9mg,0.034mmol,49%收率),为白色固体。

[1192] MS(ES$^+$)$C_{21}H_{18}F_2N_6O$要求:408,实测:409[M+H]$^+$。

[1193] 实例206

[1194] 

[1195] 5-(((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)(甲基)氨基)吡嗪-2-甲腈

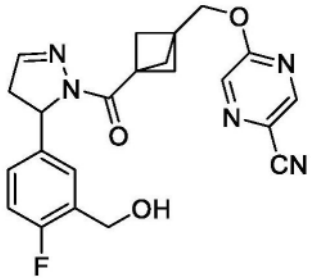
[1196] 

[1197] 在0℃下向5-(((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)氨基)吡嗪-2-甲腈(实例205,12mg,0.029mmol)在THF(500μL)中的溶液中添加NaH(4mg,0.09mmol,60%的矿物油分散体),并将混合物搅拌10min。向反应混合物中添加MeI(2μL,0.032mmol),并将反应混合物在冰浴中搅拌并在2h内升温至rt。将反应物在冰浴中再次冷却,添加附加的MeI(2μL,0.032mmol),并使反应升温至rt。将反应物用饱和NH_4Cl淬灭并用EtOAc(2x)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl洗涤,经$MgSO_4$干燥,减压浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0-50%EA:IPA 4:1的己烷溶液))纯化,得到(9.0mg,0.021mmol,74%收率),为白色固体。

[1198] MS(ES^+)$C_{22}H_{20}F_2N_6O$要求:422,实测:423$[M+H]^+$。

[1199] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,1H),8.27(s,1H),7.20-7.16(m,1H),7.11(tt,J=9.3,2.4Hz,1H),6.83-6.72(m,2H),5.31(dd,J=12.0,4.9Hz,1H),3.79(s,2H),3.45-3.34(m,1H),3.16(s,3H),2.68(ddd,J=18.9,4.9,1.8Hz,1H),2.01(s,6H)。

[1200] 实例207

[1201] 

[1202] 5-((3-(5-(4-氟-3-(羟甲基)苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1203] 

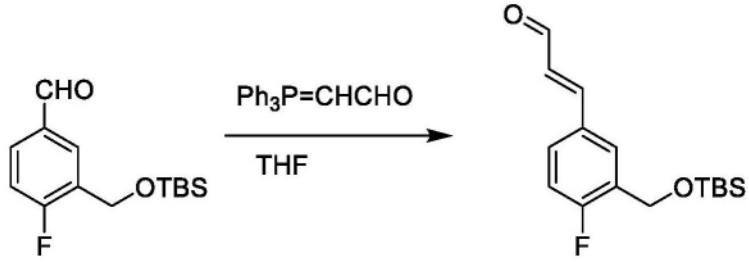
[1204] ((5-溴-2-氟苄基)氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷向(5-溴-2-氟苯基)甲醇(5.0g,24mmol)在THF(120ml)中的溶液中添加叔丁基氯二甲基硅烷(4.4g,29mmol)和咪唑(4.2g,61mmol),并将所得混合物搅拌过夜。将反应混合物用冰水(300ml)稀释并用EtOAc(150ml/3x)萃取。将每个有机层用柠檬酸水溶液(~10%)和盐水洗涤。将有机层合并,经$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到标题化合物(7.6g,23mmol,98%收率),为不透明液体。

[1205] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.48(dd,J=6.4,2.1,1.3Hz,1H),7.45-7.38(m,1H),7.09(dd,J=9.9,8.7Hz,1H),4.64(s,2H),0.80(s,9H),0.00(s,6H)。

[1206] 

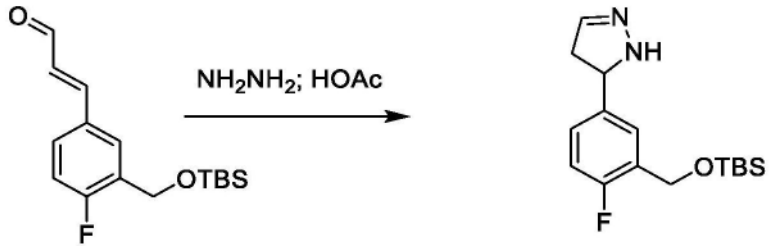
[1207] 3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟苯甲醛在-78℃下,向来自前一步骤的产物(1.0g,3.1mmol)在THF(31ml)中的溶液中添加BuLi(2.5M的己烷溶液,1.4ml,3.5mmol),并将混合物在浴中搅拌25min。向反应中添加DMF(1.3ml,17mmol),并将混合物在-78℃下搅拌1h。将反应物从浴中移出并用CH_2Cl_2和饱和$NaHCO_3$稀释。将各层分离。用CH_2Cl_2萃取水相一次。将合并的有机层用相同的盐水洗涤,合并,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0-15%EtOAc的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(0.48g,1.8mmol,57%收率),为透明油状物。

[1208] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),7.95-7.88(m,1H),7.85-7.78(m,1H),7.37-7.28(m,1H),4.71(s,2H),0.80(s,9H),0.00(s,6H)。

[1209] 

[1210] (E)-3-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟苯基)丙烯醛向来自前一步骤的产物(0.48g,1.788mmol)在THF(1.788ml)中的溶液中添加2-(三苯基-λ^5-亚膦基)乙醛(0.544g,1.788mmol),并将所得混合物在75℃下搅拌过夜。将反应物吸附到硅胶上,并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0-20%EtOAc的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(0.2g,0.679mmol,38%收率),为透明油状物。

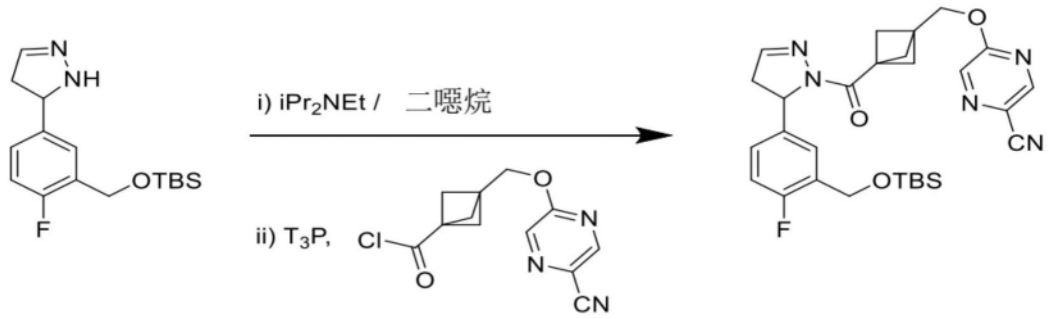
[1211] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.56(d,J=7.8Hz,1H),7.73-7.63(m,3H),7.23-7.15(m,1H),6.67(dd,J=15.9,7.7Hz,1H),4.67(s,2H),0.80(s,9H),0.00(d,J=1.4Hz,6H)。

[1212] 

[1213] 5-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑向

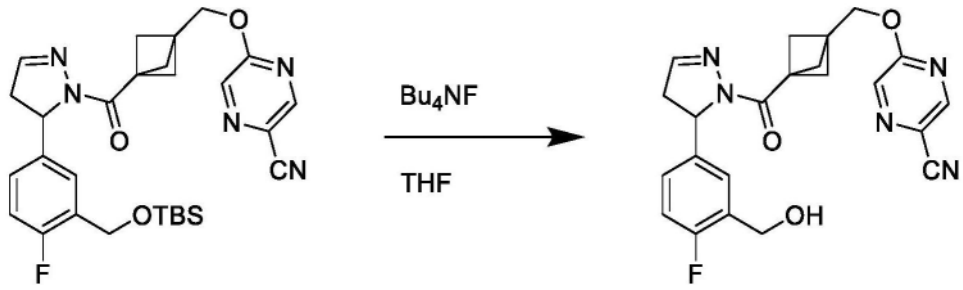
来自前一步骤的产物(0.2g,0.7mmol)在tBuOH(2ml)中的溶液中添加水合肼(0.20ml,3.4mmol)的HOAc(0.012ml,0.20mmol)溶液。然后将反应物容器密封并在80℃下加热过夜。减压除去挥发物。将残余物吸附到硅胶上,并通过快速色谱法(洗脱剂(0-40%EA的己烷溶液))纯化,得到(133.2mg,0.432mmol,64%收率),为黄色液体。

[1214] MS(ES+)$C_{16}H_{25}FN_2OSi$要求:308,实测:309$[M+H]^+$。

[1215] 

[1216] 5-((3-(5-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈向来自前一步骤的产物(214μL,0.214mmol)在二噁烷(800μL)中的溶液中添加iPr_2NEt(143μL,0.823mmol)。向反应混合物中添加3-(((5-氰基吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-碳酰氯(330μL,0.165mmol)在二噁烷/CH_2Cl_2和T3P(50%的EtOAc溶液,98μL,0.17mmol)中的溶液,并将反应物在rt和N_2下搅拌过夜。将反应物用EtOAc稀释并用水和盐水洗涤。用EtOAc(2x)萃取含水层。将有机层合并,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并通过快速色谱法(0-50%EtAOc的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(33.9mg,0.063mmol,38%收率),为黄色固体。

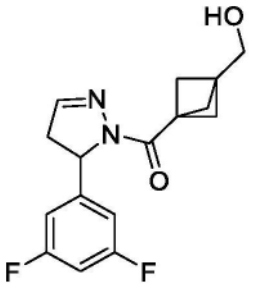
[1217] MS(ES+)$C_{28}H_{34}FN_5O_3Si$要求:535,实测:536[M+H]+。

[1218] 

[1219] 5-((3-(5-(4-氟-3-(羟甲基)苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈在0℃下,向来自前一步骤的产物(30mg,0.056mmol)在THF(280μl)中的溶液中添加TBAF(1M的THF溶液,84μl,0.084mmol),并搅拌所得混合物并使其升温至rt过夜。将混合物浓缩并通过硅胶快速色谱法(洗脱剂(0至100%EtOAc的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(8mg,0.02mmol,33%收率),为白色固体。

[1220] MS(ES+)$C_{22}H_{20}FN_5O_3$要求:421,实测:422$[M+H]^+$。^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.83(s,1H),8.50(s,1H),7.24-7.18(m,2H),7.10-7.05(m,1H),7.02-6.97(m,1H),5.30(dd,J=11.8,4.6Hz,1H),5.27(t,J=5.6Hz,1H),4.51(d,J=5.6Hz,2H),4.49(s,2H),3.42(dd,J=18.9,11.8Hz,1H),2.62(dd,J=18.8,4.4Hz,1H),2.07(s,6H)。

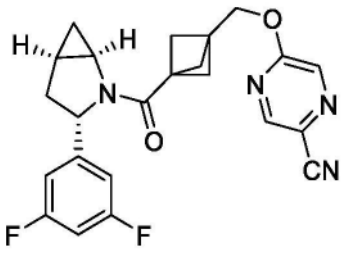
[1221] 实例208

[1222] 

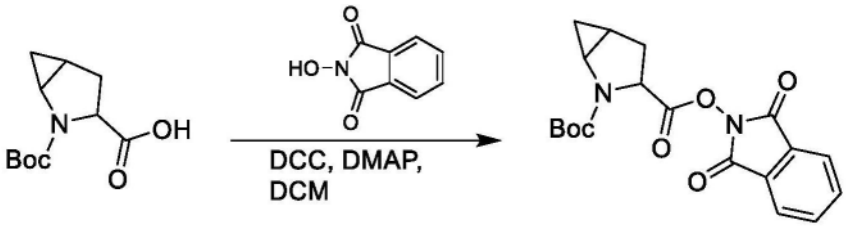
[1223] (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮

[1224] 该化合物与实例3和4的合成中描述的中间体I相同。

[1225] 实例209

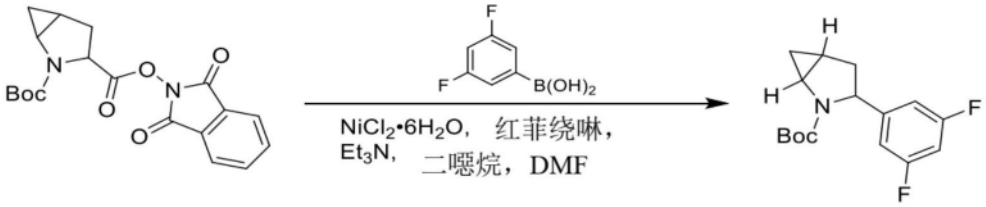
[1226] 

[1227] 5-((3-((1R,3S,5R)-3-(3,5-二氟苯基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈

[1228] 

[1229] 2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸2-(叔丁基)3-(1,3-二氧代异二氢吲哚-2-基)酯向圆底烧瓶中添加2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-甲酸(1.8g,7.9mmol,1eq)、DMAP(97mg,79umol,0.1eq)和2-羟基异二氢吲哚-1,3-二酮(1.29g,7.92mmol,1eq)。添加DCM(30mL)并剧烈搅拌混合物。然后添加DCC(1.80g,8.71mmol,1.76mL,1.1eq),并将混合物在20℃下搅拌3h。将混合物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(100mL x2)萃取。将合并的有机层浓缩为黄色油状物,将其通过硅胶柱色谱法(PE:EA=1:1)纯化,得到标题化合物(2.8g,6.8mmol,86%收率,91%纯度),为白色固体。在单独的反应中,两种可用的非对映异构体都产生了所需的产物,并假定保留了手性。

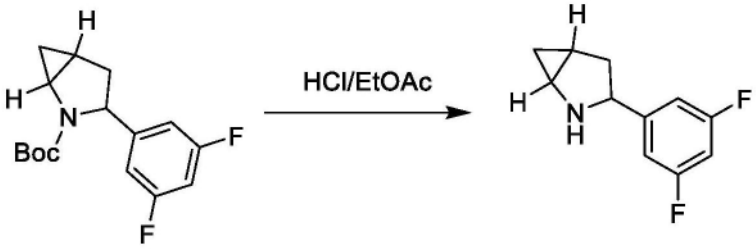
[1230] MS(ES^+)$C_{19}H_{20}N_2O_6$要求:372,实测273[M+H-Boc]$^+$。

[1231] 

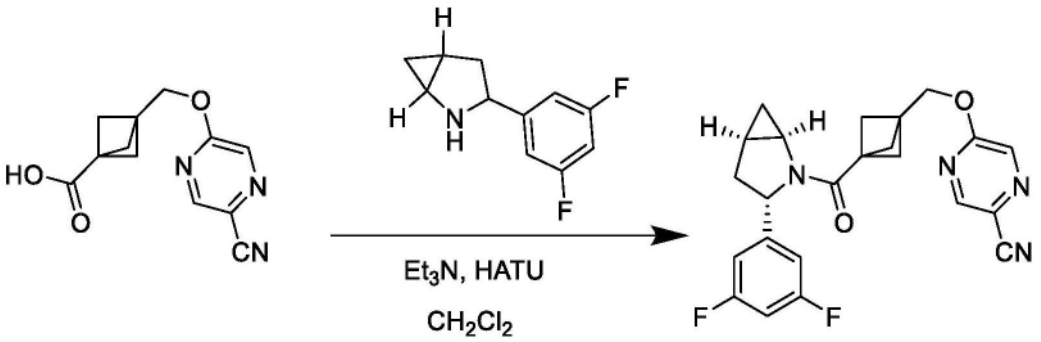
[1232] 3-(3,5-二氟苯基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯向2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2,3-二甲酸2-(叔丁基)3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)酯(2.8g,7.52mmol,

1eq)在二噁烷(150mL)中的溶液中添加(3,5-二氟苯基)硼酸(3.56g,22.6mmol,3eq)。将混合物在20℃下搅拌5min。然后向混合物中添加Et_3N(7.61g,75.2mmol,10.5mL,10eq)并将溶液在20℃下搅拌5min。然后将$NiCl_2.6H_2O$(357mg,1.50mmol,0.2eq)和红菲绕啉(500mg,1.50mmol,0.2eq)在DMF(15mL)中的溶液添加到混合物中,立即将试管置于在搅拌下预热75℃油浴中12h。将混合物真空浓缩并用H_2O(100mL)稀释,然后用EtOAc(100mL x2)萃取。将合并的有机层浓缩为黄色油状物,将其通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge C18 150x50mm x 10μm;流动相:[水(0.05%NH_4OH v/v)-ACN];B%:52%-82%,11min)纯化并冷冻干燥,得到标题化合物(313mg,1.06mmol,14%收率),为黄色固体。在单独的反应中,每种非对映异构体产生所需的产物,假定在第3个碳处手性反转。MS(ES^+)$C_{16}H_{19}NO_2F_2$要求:295,实测240[M+H-tBu]$^+$。

[1233] ^1H NMR(400MHz,METHANOL-d_4)δ=6.92-6.72(m,3H),4.70-4.50(m,1H),3.52(t,J=4.9Hz,1H),2.51(dd,J_1=13.4Hz,J_2=8.8Hz,1H),2.15-1.98(m,1H),1.72-1.63(m,1H),1.48-1.08(m,9H),0.90-0.82(m,1H),0.60-0.51(m,1H)。

[1234] 

[1235] 3-(3,5-二氟苯基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷将3-(3,5-二氟苯基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-甲酸叔丁酯(100mg,338.61μmol,1eq)在HCl/EtOAc(4mL)中的溶液在15℃下搅拌1h。产物无需纯化即可用于下一步骤。获得(1S,3S,5S)-3-(3,5-二氟苯基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷(66mg,338.10μmol,99.85%收率),为白色固体。在单独的反应中,每种非对映异构体都产生了所需的产物,并假定保留了手性。

[1236] 

[1237] 5-((3-((1R,3S,5R)-3-(3,5-二氟苯基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-2-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈向(1R,3S,5R)-3-(3,5-二氟苯基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷(13mg,0.067mmol)在CH_2Cl_2(333μl)中的溶液中添加3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(18mg,0.073mmol)、TEA(18μl,0.13mmol)和HATU(25mg,0.67mmol)并将所得混合物在25℃下搅拌16h。减压除去挥发物。将残余物通过硅胶色谱法(洗脱剂(0-100%EtOAc的己烷溶液))纯化,得到标题化合物(8mg,0.019mmol,28%收率),为棕褐色固体。在单独的反应中,将每种非对映异构体带到最终化合物并进行测试。本文描述的一种反应给出了观测到的效力,并且建议的非对映异构体的取向根据最终化合

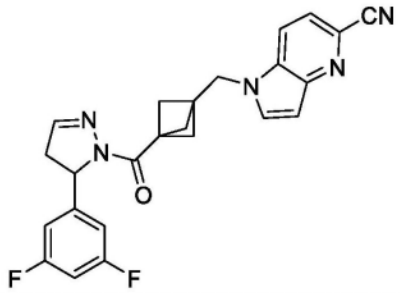
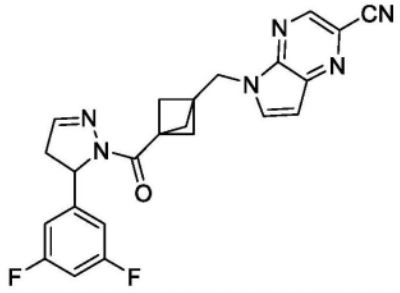
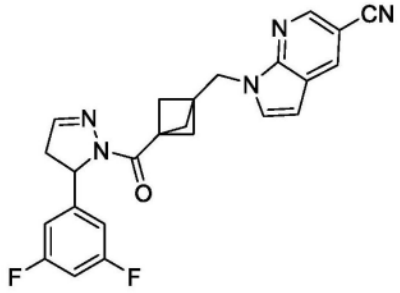
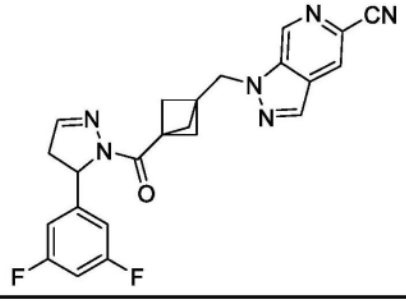
物的2012D NMR实验解释。确切的结构没有得到证实。另一种非对映异构体(构象未确定)大于10,000nM。

[1238] MS(ES+)$C_{23}H_{20}F_2N_4O_2$要求:422,实测:421[M+H]+。

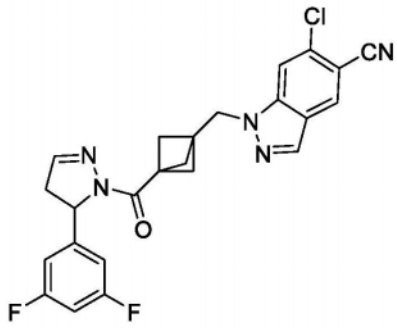
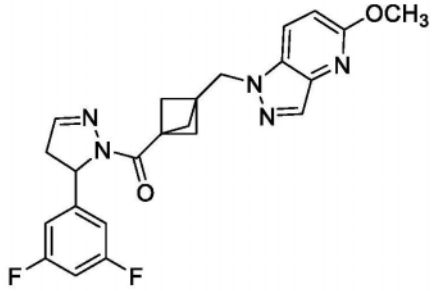
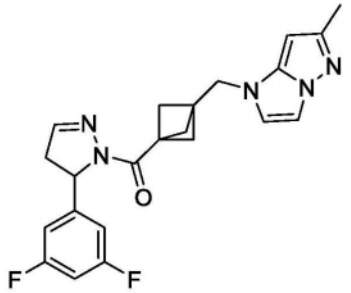
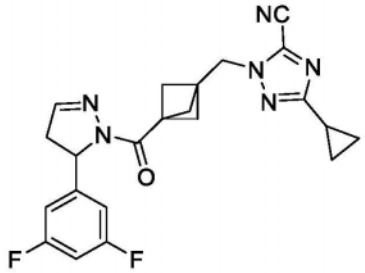
[1239] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=1.3Hz,1H),8.48(d,J=1.3Hz,1H),7.09-7.01(m,1H),6.93-6.85(m,2H),5.03-4.99(m,1H),4.49(s,2H),3.68-3.61(m,1H),2.31-2.22(m,1H),2.11(s,6H),2.02-1.92(m,1H),1.87-1.79(m,1H),1.06-0.98(m,1H),0.61-0.54(m,1H)。

[1240] 表5.实例210-345。

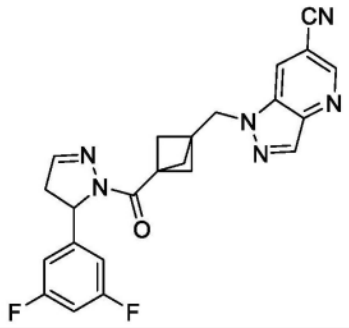
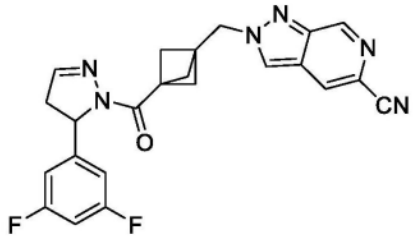
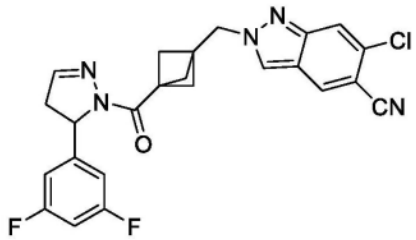
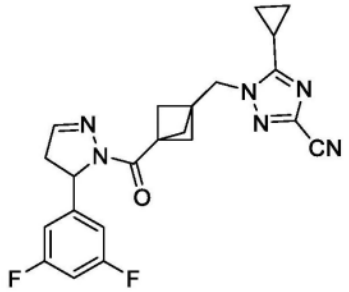
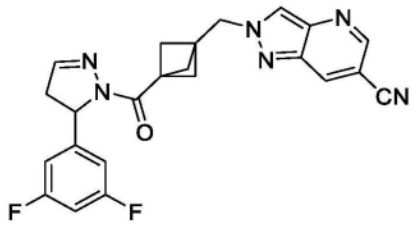
[1241]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
210		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-5-甲腈	431/432	21/22
211		5-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-甲腈	432/433	21/22
212		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-甲腈	431/432	21/22
213		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-甲腈	432/433	21/22

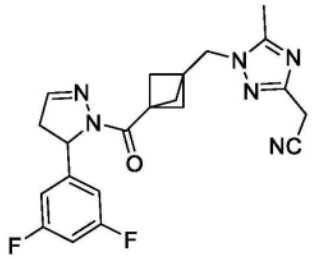
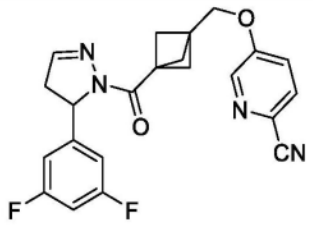
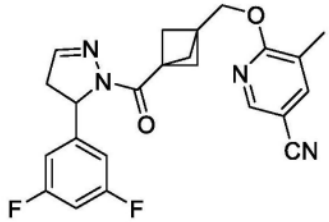
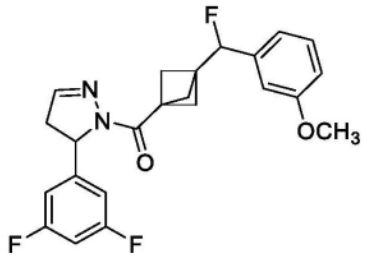
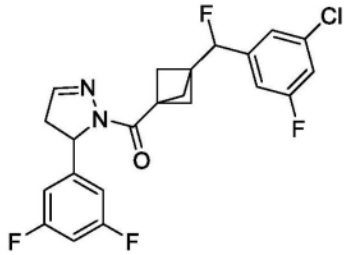
[1242]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
214		6-氯-1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	465/466	**21/22**
215		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((5-甲氧基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	437/438	**21/22**
216		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((6-甲基-1*H*-咪唑并[1,2-*b*]吡唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	409/410	**21/22**
217		3-环丙基-1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲腈	422/423	**21/22**

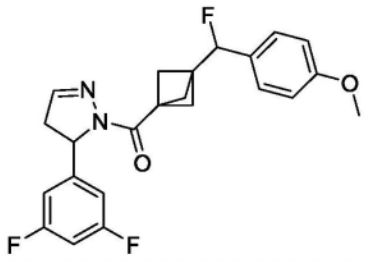
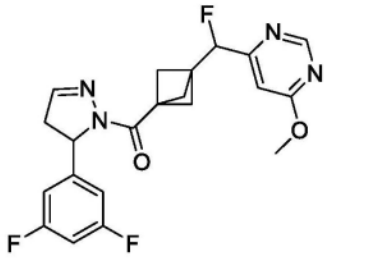
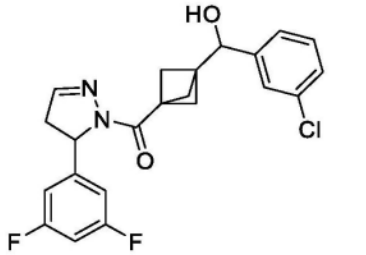
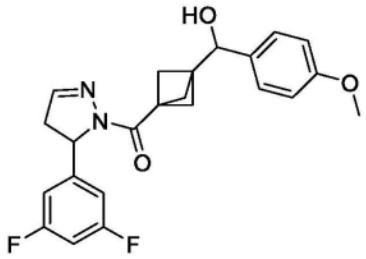
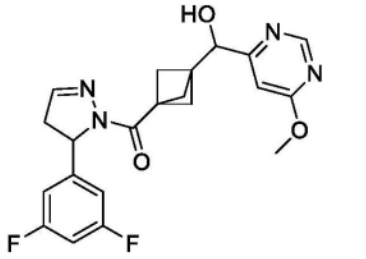
[1243]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
218		1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-甲腈	432/433	21/22
219		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2H-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-5-甲腈	432/433	21/22
220		6-氯-2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2H-吲唑-5-甲腈	465/466	21/22
221		5-环丙基-1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-甲腈	422/423	21/22
222		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-6-甲腈	432/433	21/22

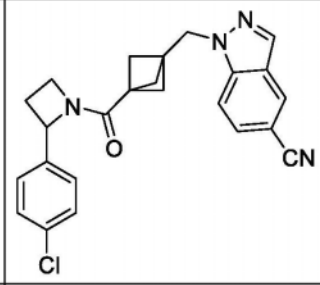
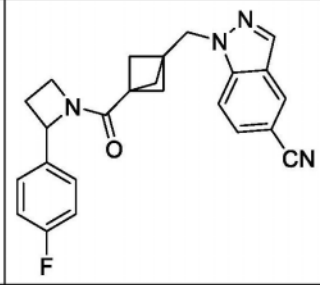
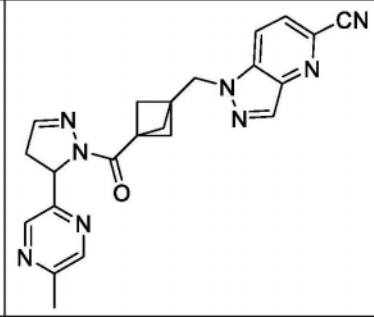
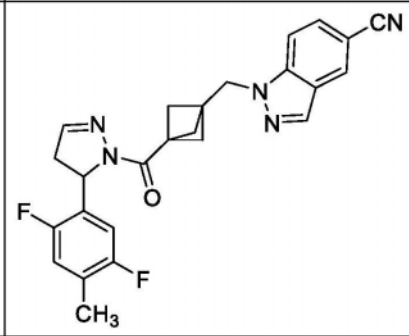
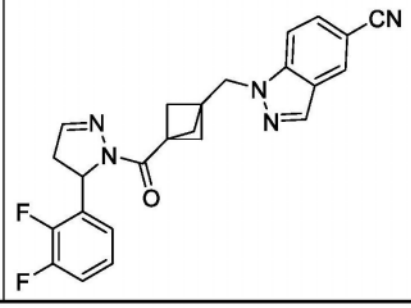
[1244]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
223		2-(1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙腈	410/411	**21/22**
224		5-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡啶甲腈	408/409	**26**
225		6-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)-5-甲基烟腈	422/423	**26**
226		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(氟(3-甲氧基苯基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	414/415	**26**
227		(3-((3-氯-5-氟苯基)氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	436/437	举例，**42**

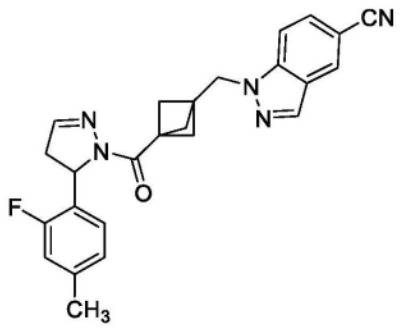
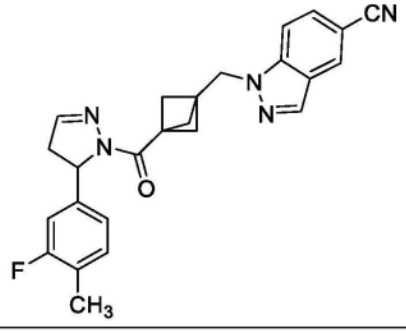
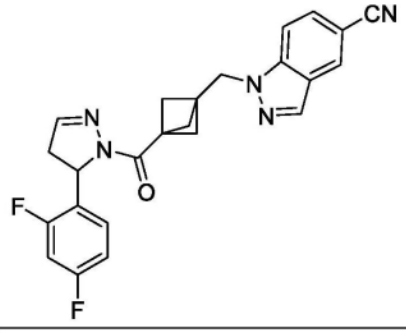
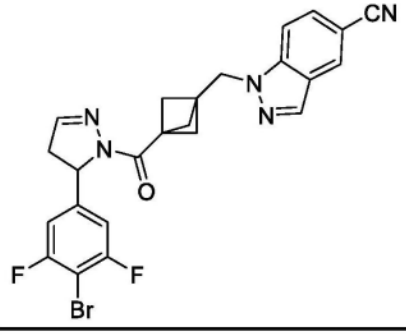
[1245]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
228		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(氟(4-甲氧基苯基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	414/415	42
229		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(氟(6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	416/417	42
230		(3-((3-氯苯基)(羟基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	416/417	42
231		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(羟基(4-甲氧基苯基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	413/414	42
232		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(羟基(6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	414/415	42

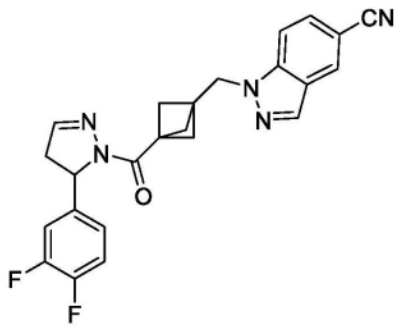
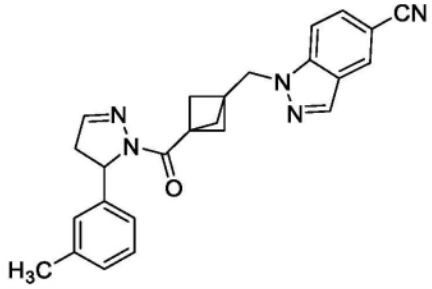
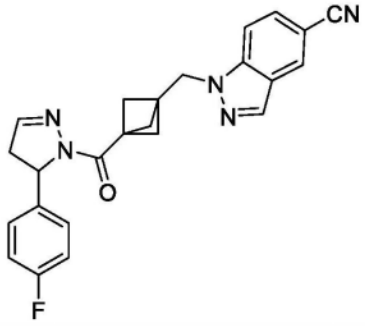
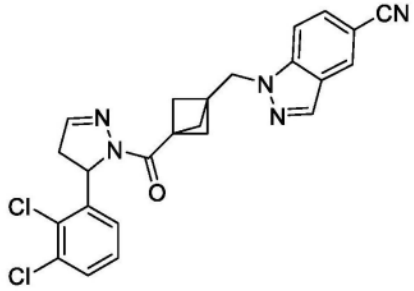
[1246]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
233		1-((3-(2-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	416/417	49
234		1-((3-(2-(4-氟苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	400/401	49
235		1-((3-(5-(5-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-甲腈	412/413	49
236		1-((3-(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	445/446	49
237		1-((3-(5-(2,3-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	431/432	49

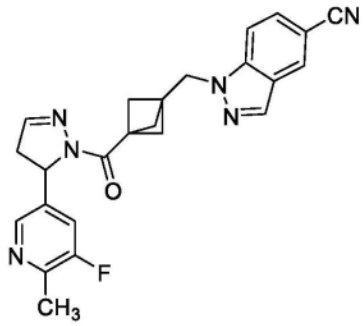
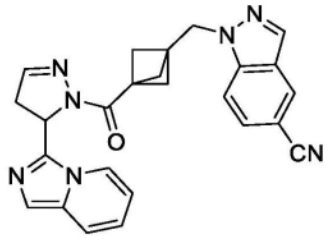
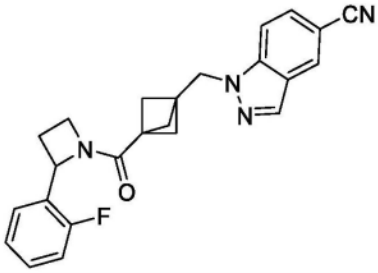
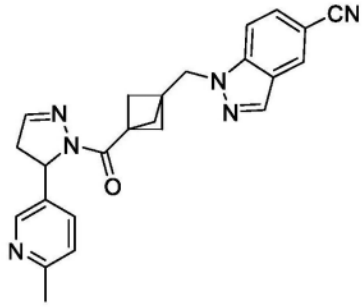
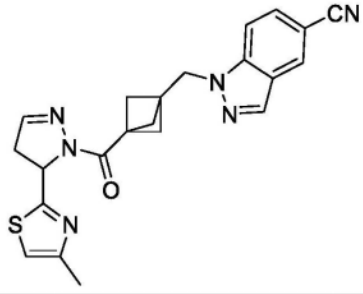
[1247]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
238		1-((3-(5-(2-氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	427/428	49
239		1-((3-(5-(3-氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	427/428	49
240		1-((3-(5-(2,4-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	431/432	49
241		1-((3-(5-(4-溴-3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	509/510，512	49

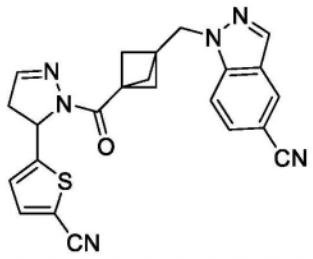
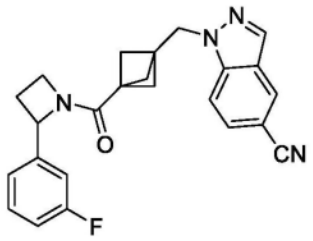
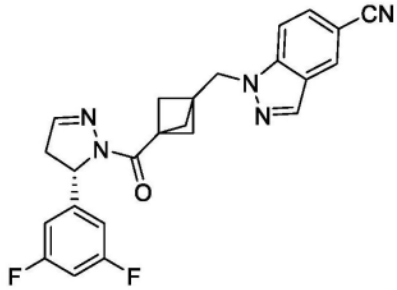
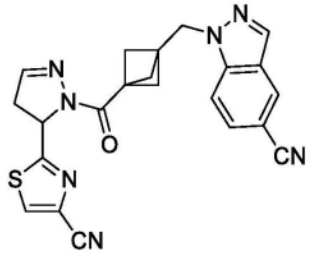
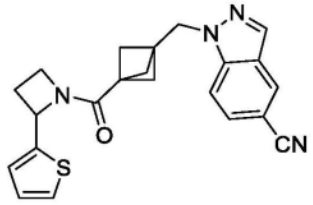
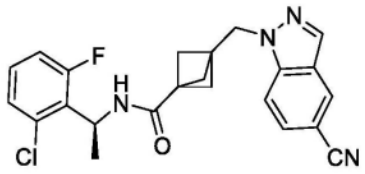
[1248]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
242		1-((3-(5-(3,4-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	431/431	49
243		1-((3-(5-(间甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	409/410	49
244		1-((3-(5-(4-氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	413/414	49
245		1-((3-(5-(2,3-二氯苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	463/464	49

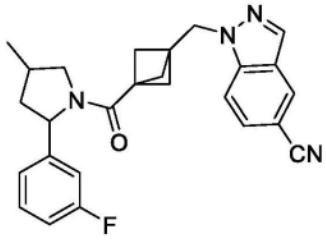
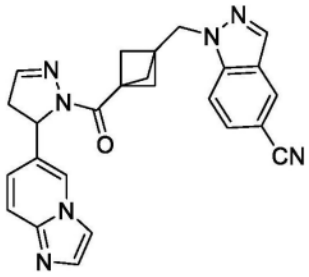
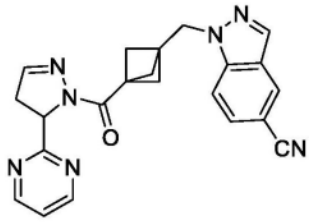
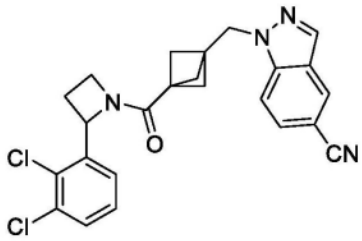
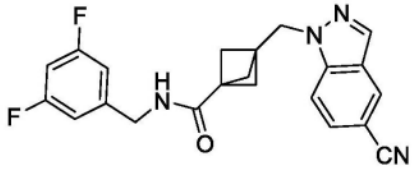
[1249]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
246		1-((3-(5-(5-氟-6-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	428/429	49
247		1-((3-(5-(咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	435/436	49
248		1-((3-(2-(2-氟苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	400/401	49
249		1-((3-(5-(6-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	410/411	49
250		1-((3-(5-(4-甲基噻唑-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	416/417	49

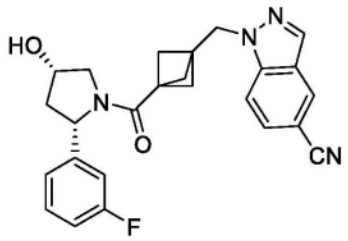
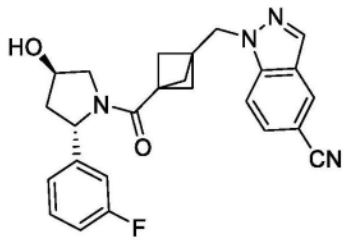
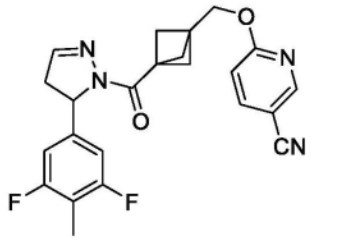
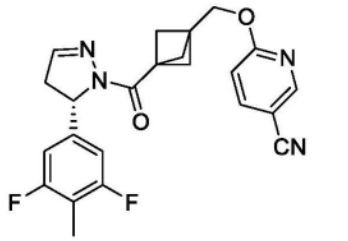
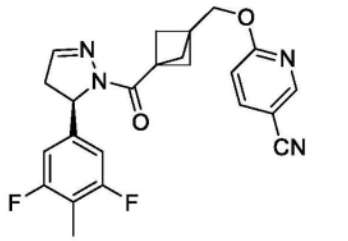
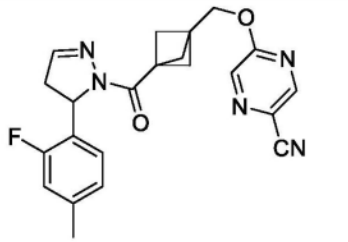
[1250]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
251		1-((3-(5-(5-腈基噻吩-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	426/427	49
252		1-((3-(2-(3-氟苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	400/401	49
253		(*S*)-1-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	432/433	49
254		2-(1-(3-((5-腈基-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-5-基)噻唑-4-甲腈	427/428	49
255		1-((3-(2-(噻吩-2-基)氮杂环丁烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	388/389	49
256		(*S*)-*N*-(1-(2-氯-6-氟苯基)乙基)-3-((5-腈基-1*H*-吲唑-1-基)甲基)二环[1.1.1]	422/423	49

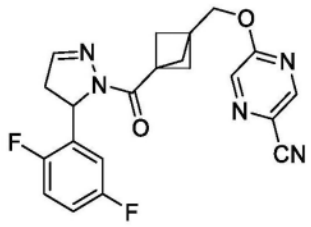
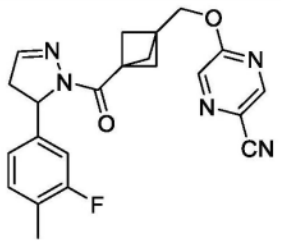
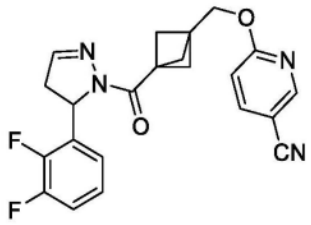
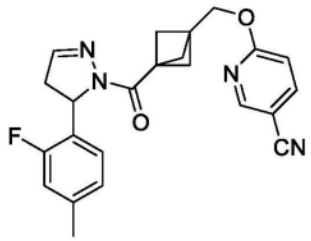
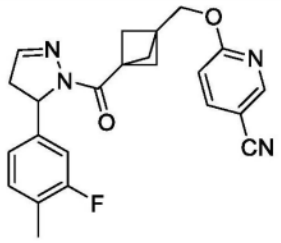
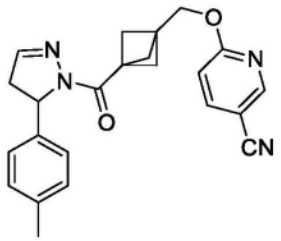
[1251]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
		戊烷-1-甲酰胺		
257		1-((3-(2-(3-氟苯基)-4-甲基吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	428/429	49
258		1-((3-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	435/436	49
259		1-((3-(5-(嘧啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	397/398	49
260		1-((3-(2-(2,3-二氯苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	450/451	49
261		3-((5-腈基-1*H*-吲唑-1-基)甲基)-*N*-(3,5-二氟苄基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	392/393	49

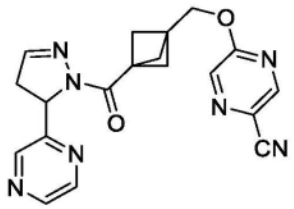
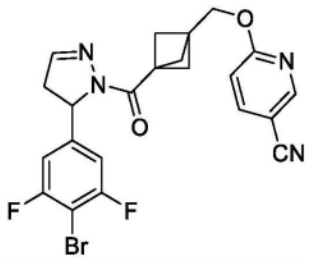
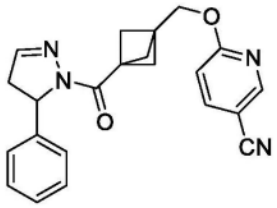
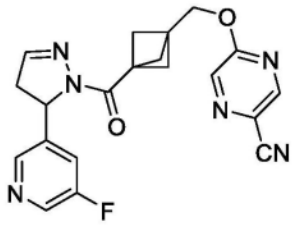
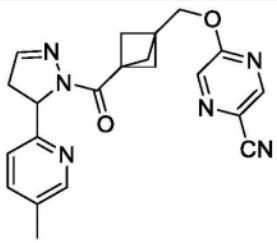
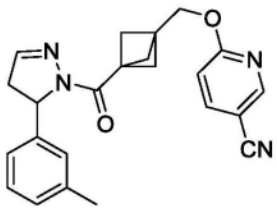
[1252]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
262		1-((3-((2*S*,4*S*)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	430/431	**49**，第一洗脱异构体。
263		1-((3-((2*S*,4*R*)-2-(3-氟苯基)-4-羟基吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	430/431	**49**，第二洗脱异构体。
264		6-((3-(5-(3,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	422/423	**203**
265		(S)-6-((3-(5-(3,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	422/423	**197**
266		(*R*)-6-((3-(5-(3,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	405/406	SFC
267		5-((3-(5-(2-氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	422/423	**195**

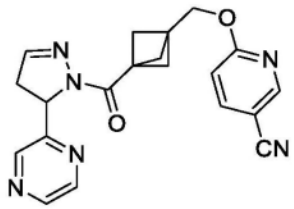
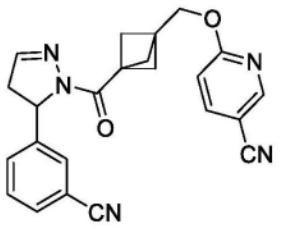
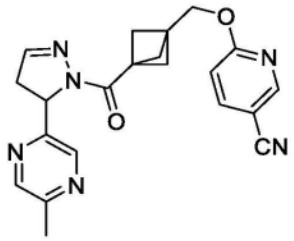
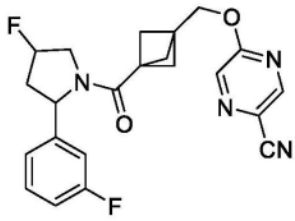
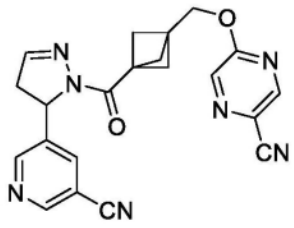
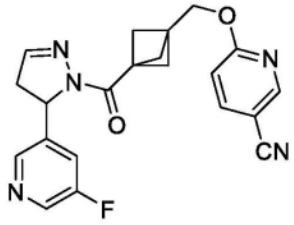
[1253]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
268		5-((3-(5-(2,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	409/410	195
269		5-((3-(5-(3-氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	405/406	195
270		6-((3-(5-(2,3-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	408/409	195
271		6-((3-(5-(2-氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	404/405	195
272		6-((3-(5-(3-氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	404/405	195
273		6-((3-(5-(对甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	386/387	195

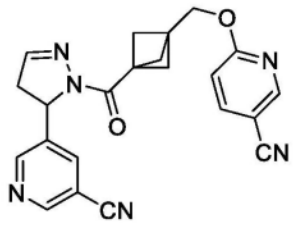
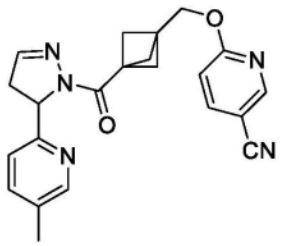
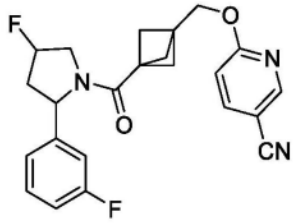
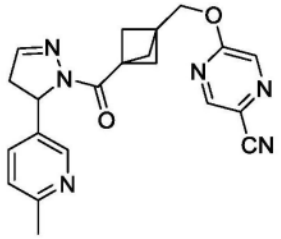
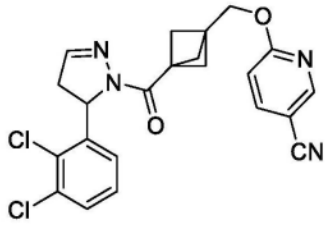
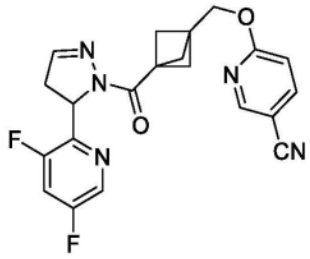
[1254]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
274		5-((3-(5-(吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	375/376	195
275		6-((3-(5-(4-溴-3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	486/487	195
276		6-((3-(5-苯基-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	372/373	195
277		5-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	392/393	195
278		5-((3-(5-(5-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	388/389	195
279		6-((3-(5-(间甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	386/387	195

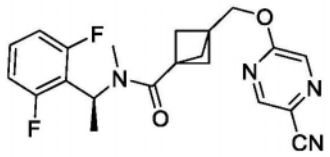
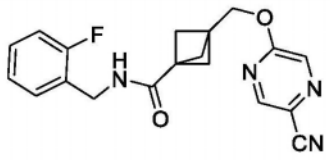
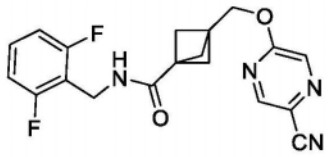
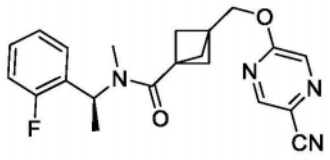
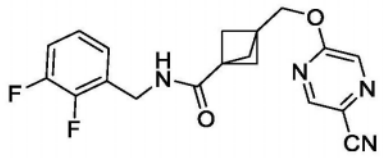
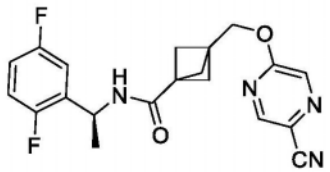
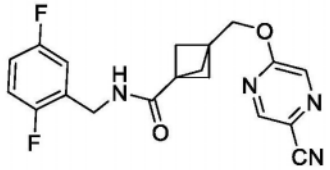
[1255]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
280		6-((3-(5-(吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	374/375	195
281		6-((3-(5-(3-腈基苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	397/398	195
282		6-((3-(5-(5-甲基吡嗪-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	388/389	195
283		5-((3-(5-(3-氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	410/411	195
284		5-((3-(5-(5-腈基吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	399/400	195
285		6-((3-(5-(5-氟吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	391/392	195

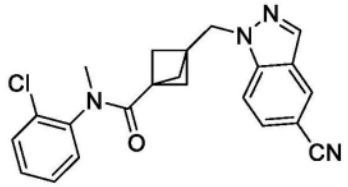
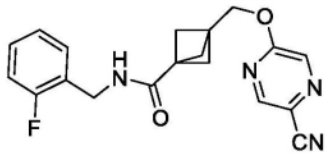
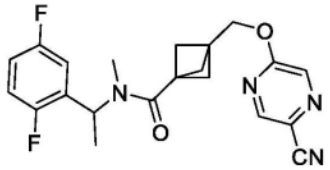
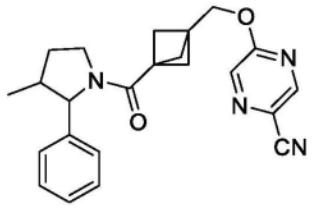
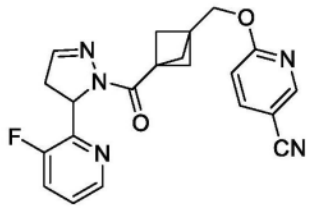
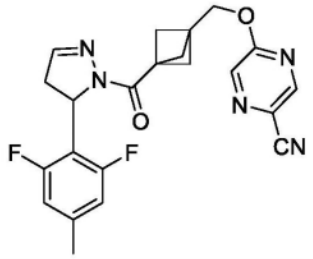
[1256]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
286		5-(1-(3-(((5-腈基吡啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-5-基)烟腈	398/399	195
287		6-(1-(3-(((5-甲基吡啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-5-基)烟腈	387/388	195
288		6-((3-(4-氟-2-(3-氟苯基)吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	409/410	195
289		5-((3-(5-(6-甲基吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	388/389	195
290		6-((3-(5-(2,3-二氯苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	440/441	195
291		6-((3-(5-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	409/410	195

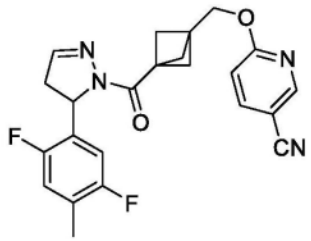
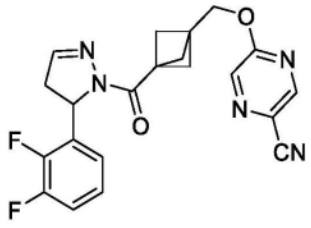
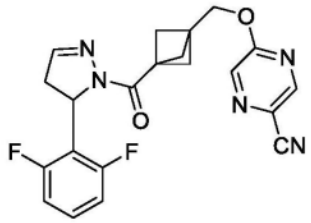
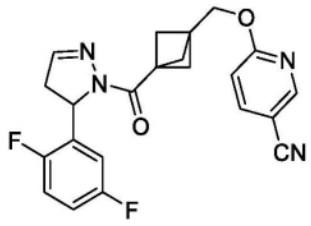
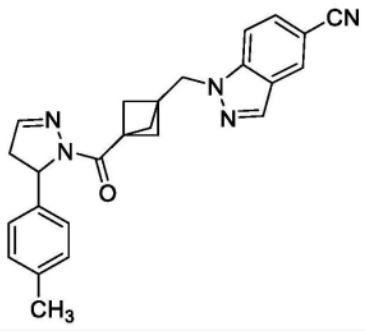
[1257]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
292		(*S*)-3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(1-(2,6-二氟苯基)乙基)-*N*-甲基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	398/399	195
293		3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(2-氟苄基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	366/367	195
294		3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(2,6-二氟苄基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	370/371	195
295		(*S*)-3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(1-(2-氟苯基)乙基)-*N*-甲基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	380/381	195
296		3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(2,3-二氟苄基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	370/371	195
297		(*S*)-3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	384/385	195
298		3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(2,5-二氟苄基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲	370/371	195

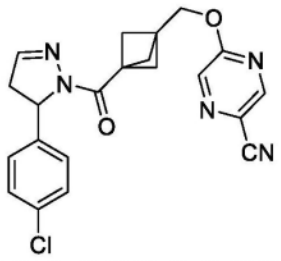
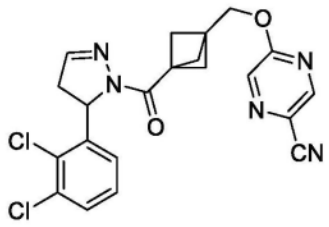
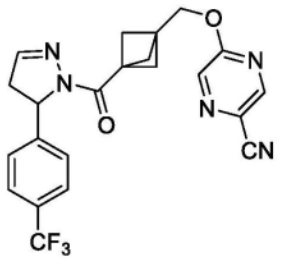
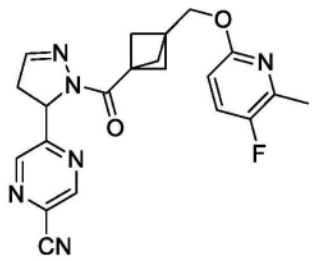
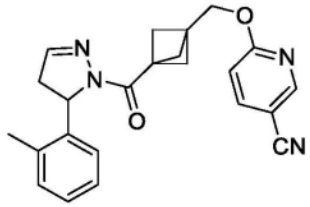
[1258]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
		酰胺		
299		*N*-(2-氯苯基)-3-((5-腈基-1*H*-吲唑-1-基)甲基)-*N*-甲基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	390/391	195
300		3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(2-氟苄基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	352/353	195
301		3-(((5-腈基吡嗪-2-基)氧基)甲基)-*N*-(1-(2,5-二氟苯基)乙基)-*N*-甲基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺	398/399	195
302		5-((3-(3-甲基-2-苯基吡咯烷-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	388/389	195
303		6-((3-(5-(3-氟吡啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	391/392	195
304		5-((3-(5-(2,6-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	423/424	198

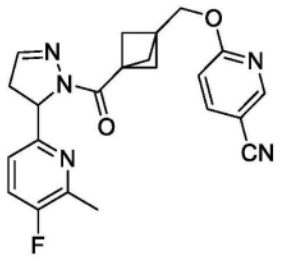
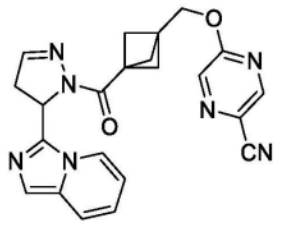
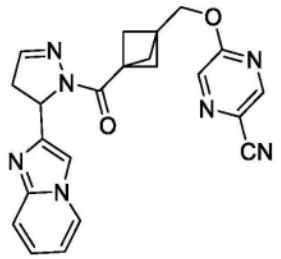
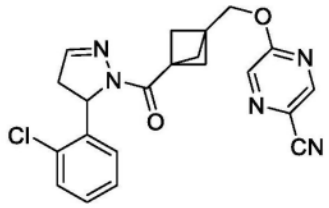
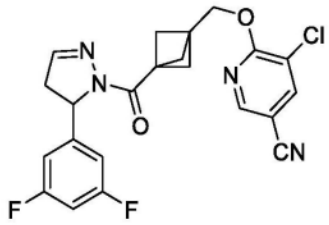
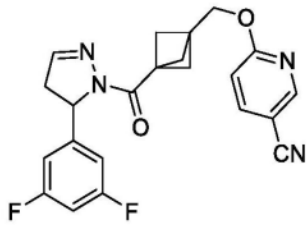
[1259]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
305		6-((3-(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	422/423	198
306		5-((3-(5-(2,3-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	409/410	198
307		5-((3-(5-(2,6-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	409/410	198
308		6-((3-(5-(2,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	408/409	198
309		1-((3-(5-(对甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	409/410	198

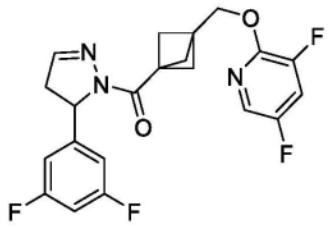
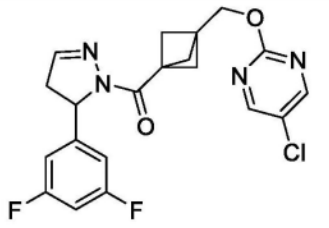
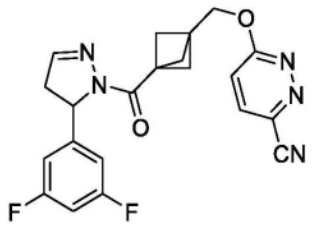
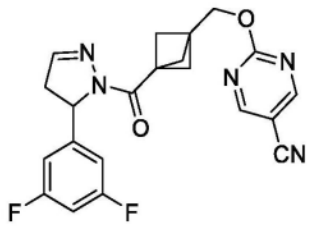
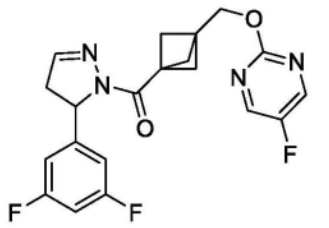
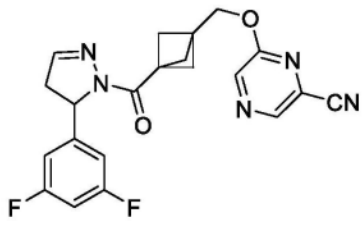
[1260]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
310		5-((3-(5-(4-氯苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	407/408	198
311		5-((3-(5-(2,3-二氯苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	441/442	198
312		5-((3-(5-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	441/442	198
313		5-(1-(3-(((5-氟-6-甲基吡啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羰基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-5-基)吡嗪-2-甲腈	406/407	198
314		6-((3-(5-(邻甲苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	386/387	198

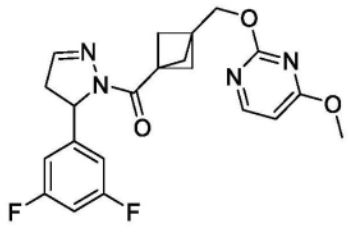
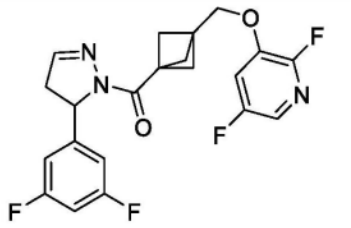
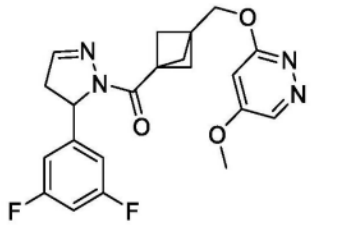
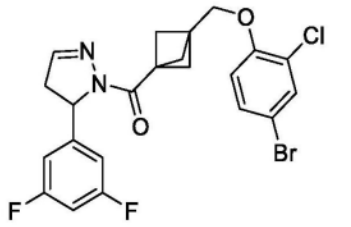
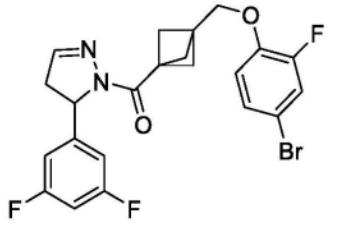
[1261]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
315		6-((3-(5-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	405/406	198
316		5-((3-(5-(咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	413/414	198
317		5-((3-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	413/414	198
318		5-((3-(5-(2-氯苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	407/408	198
319		5-氯-6-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	442/443	199
320		6-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	408/409	199

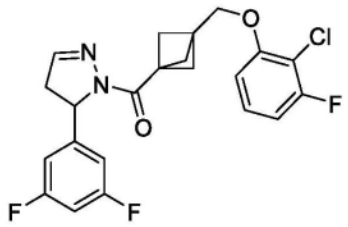
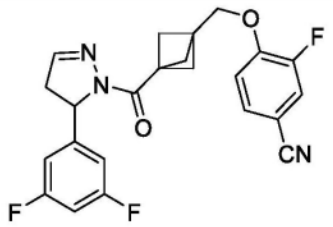
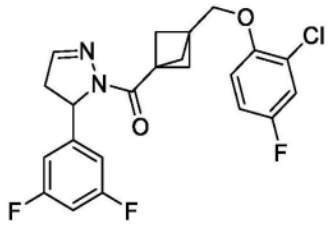
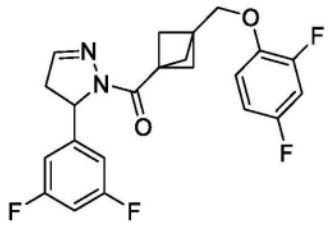
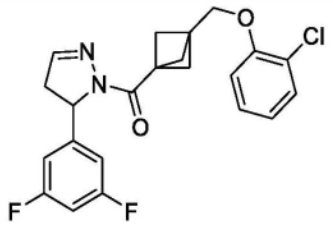
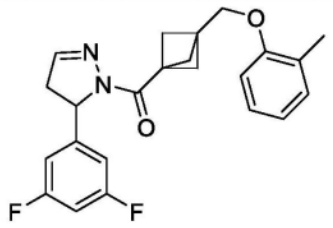
[1262]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
321		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(((3,5-二氟吡啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	419/420	199
322		(3-(((5-氯嘧啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	418/419	199
323		6-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)哒嗪-3-甲腈	409/410	199
324		2-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)嘧啶-5-甲腈	409/410	199
325		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(((5-氟嘧啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	402/403	199
326		5-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	409/410	199

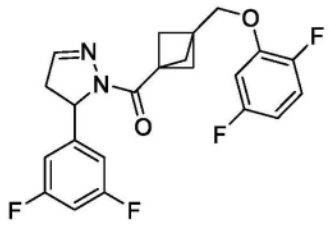
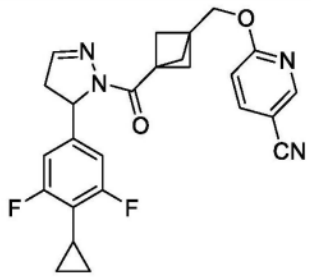
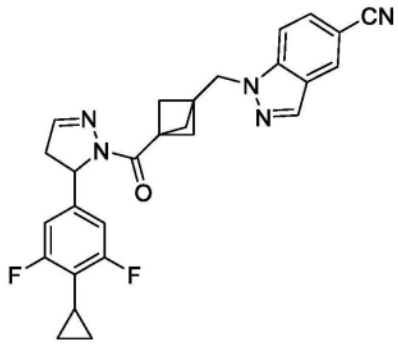
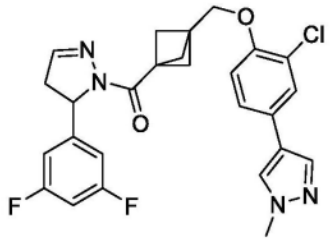
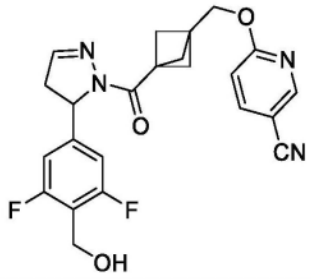
[1263]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
327		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(((4-甲氧基嘧啶-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	414/415	**199**
328		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(((2,5-二氟吡啶-3-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	419/420	**199**
329		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-(((5-甲氧基哒嗪-3-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	414/415	**199**
330		(3-((4-溴-2-氯苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	494/495，497	**202**
331		(3-((4-溴-2-氟苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	478/479	**202**

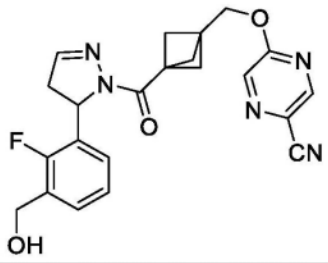
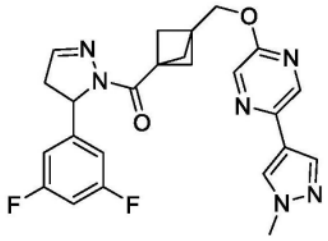
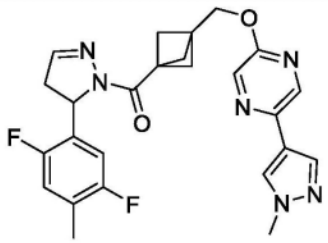
[1264]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
332		(3-((2-氯-3-氟苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	434/435	202
333		4-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)-3-氟苄腈	425/426	202
334		(3-((2-氯-4-氟苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	434/435	202
335		(3-((2,4-二氟苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	418/419	202
336		(3-((2-氯苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	416/417	202
337		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((邻甲苯基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	396/397	202

[1265]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
338		(3-((2,5-二氟苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	418/419	202
339		6-((3-(5-(4-环丙基-3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	448/449	203
340		1-((3-(5-(4-环丙基-3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1*H*-吲唑-5-甲腈	471/472	203
341		(3-((2-氯-4-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)苯氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)甲酮	496/497	204
342		6-((3-(5-(3,5-二氟-4-(羟甲基)苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	438/439	207

[1266]

实例编号	结构	名称	MS[a]	程序实例编号[b]
343		5-((3-(5-(2-氟-3-(羟甲基)苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	$C_{22}H_{20}FN_5O_3$ 421.16 /422	207
344		(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18	204
345		(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{25}H_{24}F_2N_6O_2$ 478.19	204

[1267] (a)MS报告为精确质量数/观测的MS^+

[1268] (b)合成类似于用于所引用的实例的程序

[1269] 表6.选择的^1H NMR数据。

[1270]

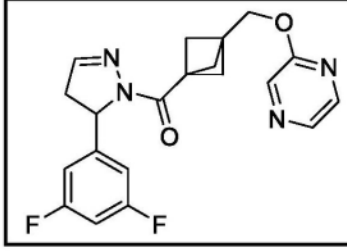
实例编号	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)
226	δ 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 3H), 5.61 - 5.51 (m, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 6H)。

[1271]

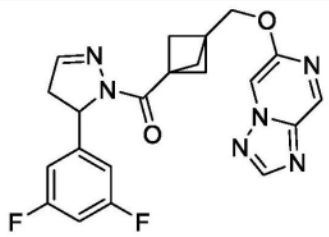
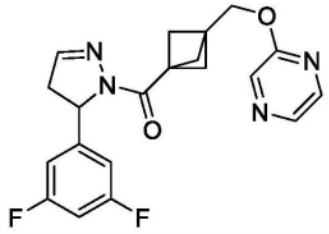
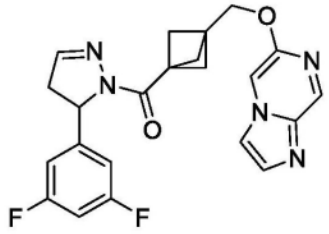
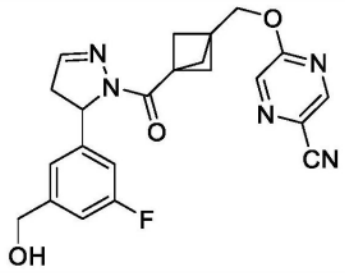
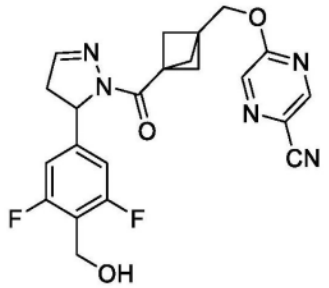
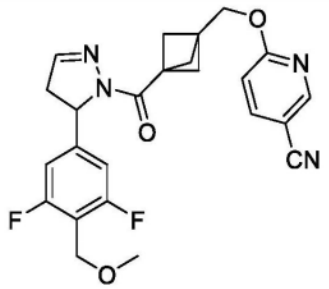
实例编号	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6)
227	δ 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.11 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 5.74 - 5.63 (m, 1H), 5.31 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 6H)。
228	δ 7.16 - 7.10 (m, 4H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.76 (dt, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 5.32 - 5.27 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 3H)。
233	δ 8.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 5.41 - 5.15 (m, 1H), 4.64 - 4.42 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.85 (s, 5H), 1.47 - 1.34 (m, 2H)。
234	δ 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 5.40 - 5.15 (m, 1H), 4.63 - 4.41 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.33 (m, 1H)。
235	δ 8.55 (s, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (s, 6H)。

[1272] 以下化合物通常可以使用上述方法来制备。据预计，制成的这些化合物将具有与在本文披露的实例中制得的那些类似的活性。

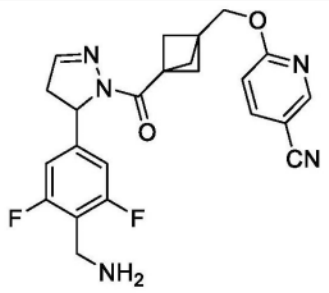
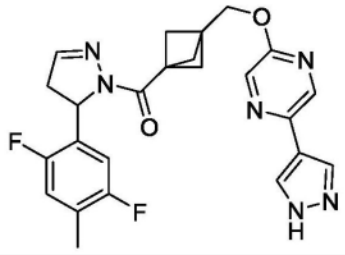
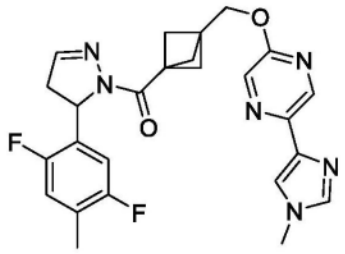
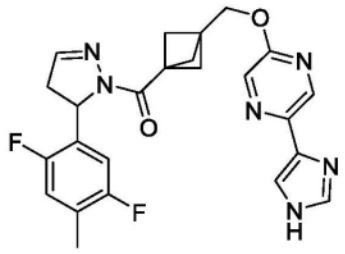
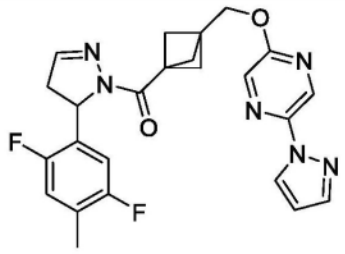
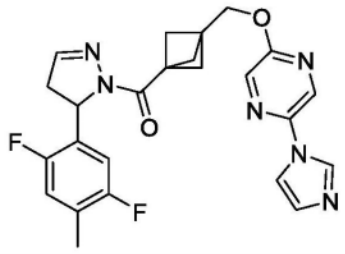
[1273]

结构	名称	式/精确质量数，amu
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((吡嗪-2-基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$ 384.14

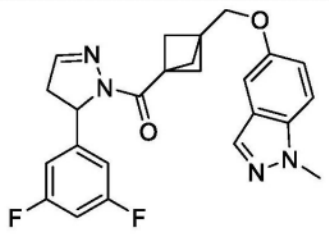
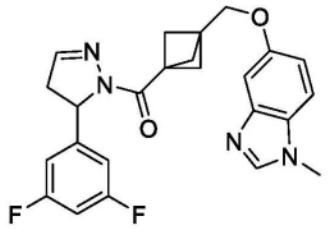
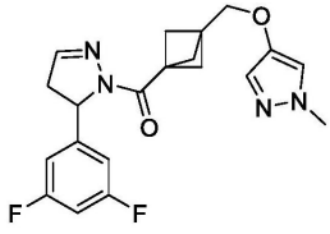
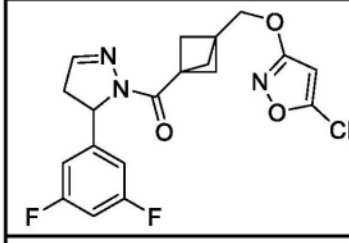
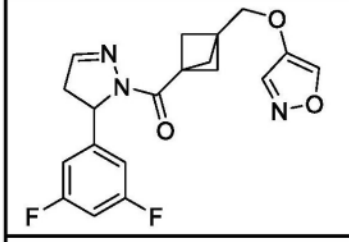
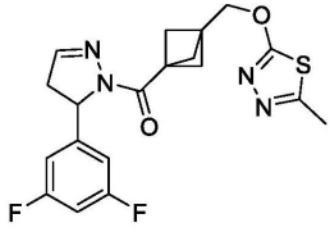
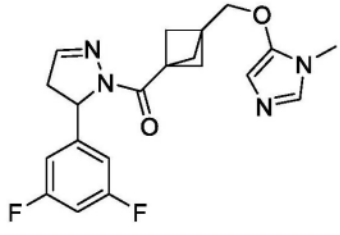
[1274]

	(3-(([1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-6-基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮	$C_{21}H_{18}F_2N_6O_2$ 424.15
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-基)(3-((吡嗪-2-基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{20}H_{18}F_2N_4O_2$ 384.14
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-6-基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$ 423.15
	5-((3-(5-(3-氟-5-(羟甲基)苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	$C_{22}H_{20}FN_5O_3$ 421.16
	5-((3-(5-(3,5-二氟-4-(羟甲基)苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)吡嗪-2-甲腈	$C_{22}H_{19}F_2N_5O_3$ 439.15
	6-((3-(5-(3,5-二氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	$C_{24}H_{22}F_2N_4O_3$ 452.17

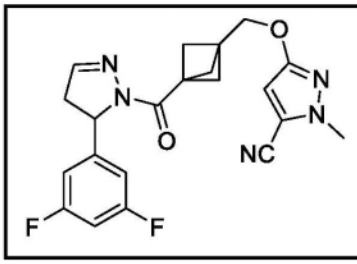
[1275]

	6-((3-(5-(4-(氨基甲基)-3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1*H*-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)烟腈	$C_{23}H_{21}F_2N_5O_2$ 437.17
	(3-(((5-(1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18
	(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{25}H_{24}F_2N_6O_2$ 478.19
	(3-(((5-(1H-咪唑-4-基)吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18
	(3-(((5-(1H-吡唑-1-基)吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18
	(3-(((5-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)(5-(2,5-二氟-4-甲苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮	$C_{24}H_{22}F_2N_6O_2$ 464.18

[1276]

	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((1-甲基-1H-吲唑-5-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{24}H_{22}F_2N_4O_2$ 436.17
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{24}H_{22}F_2N_4O_2$ 436.17
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{20}H_{20}F_2N_4O$ 386.16
	3-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)异噁唑-5-甲腈	$C_{20}H_{16}F_2N_4O_3$ 398.12
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-((异噁唑-4-基氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{19}H_{17}F_2N_3O_3$ 373.12
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{19}H_{18}F_2N_4O_2S$ 404.11
	(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(3-(((1-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲酮	$C_{20}H_{20}F_2N_4O_2$ 386.16

[1277]

	3-((3-(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-羰基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈	$C_{21}H_{19}F_2N_5O_2$ 411.15

[1278] 实例1-343的化合物作为RIPK1的活性抑制剂的活性在以下测定法中说明。

[1279] 生物活性测定法

[1280] 已显示本文所述的化合物在体外结合RIPK1,并在细胞测定法中抑制下游分子靶标的磷酸化。

[1281] ADP-Glo激酶测定法

[1282] 为了测量RIPK1活性,使用ADP-Glo激酶测定法(普洛麦格公司(Promega),目录号V7002)来测量ATP到ADP的转化。该酶学测定法在384孔白色Optiplate(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer),目录号6007299)中进行,测定缓冲液由50mM HEPES pH 7.5(吉布科公司(Gibco),目录号15630-080)、50mM NaCl(特努瓦公司(Teknova),目录号S0252)、30mM $MgCl_2$(安比昂公司(Ambion),目录号AM9530G)、1mM DTT(圣克鲁斯生物技术公司(Santa Cruz Biotechnology),目录号sc-29089)、0.05%BSA(西格玛公司(Sigma),目录号A3059-50G)和0.02%CHAPS(西格玛公司,目录号C5070-5G)组成。在100%DMSO(西格玛公司,目录号D2650)中制备测试化合物的储备溶液,并使用100%DMSO以1:3的比例连续稀释。另外将化合物在测定缓冲液中以1:40稀释,并以2μL/孔转移到测定板。将4μL/孔(最终浓度为5nM)的RIPK1蛋白(新格诺康公司(SignalChem),目录号R07-11G-05)在测定缓冲液中稀释并添加至测定板中,然后在rt下预温育10分钟。然后将在测定缓冲液中稀释的4μL/孔的ATP(普洛麦格公司,目录号V7002)(最终浓度为50μM)添加至测定板中,然后反应6h。RIPK1和ATP的最终浓度是指10μL的体积。使用BioTek Synergy™ NEO酶标仪测量发光。使用Genedata Screener软件并使用四参数逻辑曲线拟合计算IC_{50}值。结果如下表2所示,其中给出了多次运行的平均值。

[1283] 表7.RIPK1活性

[1284]

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
1	40
2	21190
3	51
4	19
5	17
6	23
7	21
8	28
9	16
10	2912
11	20
12	243
13	1510
14	12
15	22
16	12857
17	570
18	70
19	363
20	1114

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
21	70
22	11
23	30
24	38845
25	(a)
26	59
27	14
28	32
29	213
30	124
31	55
32	196
33	466
34	1073
35	4630
36	19254
37	(a)
38	(a)
39	(a)
40	4451

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
41	31
42	31
43	1702
44	38
45	8593
46	157
47	93
48	186
49	22
50	16
51	22
52	24
53	24
54	409
55	896
56	19
57	32
58	34
59	43
60	44

[1285]

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
61	45
62	46
63	104
64	10
65	11
66	16
67	19
68	20
69	22
70	34
71	39
72	78
73	111
74	124
75	323
76	5387
77	7114
78	12951
79	425
80	24732
81	11
82	11

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
83	16
84	22
85	18
86	19
87	21
88	24
89	25
90	(a)
91	(a)
92	56
93	79
94	109
95	151
96	162
97	219
98	240
99	280
100	284
101	486
102	1996
103	2661
104	3046

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
105	(a)
106	371
107	183
108	206
109	42
110	134
111	43
112	73
113	4232
114	>16667，8899
115	(a)
116	(a)
117	(a)
118	(a)
119	(a)
120	(a)
121	(a)
122	998
123	501
124	156
125	2798

[1286]

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）	实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）	实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
126	49	148	80	170	4672
127	158	149	3933	171	670
128	17	150	5455	172	4347
129	515	151	242	173	9.1
130	238	152	98	174	48
131	375	153	204	175	16
132	139	154	4860	176	19
133	20	155	814	177	54
134	24	156	38	178	103
135	18	157	42	179	9.6
136	20	158	24	180	392
137	379	159	1123	184	136
138	113	160	82	185	32
139	95	161	50	186	113
140	49	162	46	187	447
141	34	163	114	188	454
142	79	164	57	189	27
143	122	165	27	190	30
144	145	166	308	191	74
145	169	167	306	192	80
146	324	168	865	193	292
147	30	169	343	194	32

[1287]

实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）	实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）	实例编号	RIPK1 酶平均 IC50（nM）
199	8.3	233	223	326	37
202	32	234	211	327	75
208	2268	248	23	328	116
210	9.4	252	43	330	11
212	11	253	51	331	13
213	33	255	49	332	19
218	25	258	1013	333	16
219	47	260	528	334	18
222	220	261	4522	335	18
226	35	320	19	336	31
228	433	321	18	337	24
230	93	325	21	338	26

[1288] (a)>50,000

[1289] 人U937细胞坏死性凋亡测定法

[1290] 人单核细胞系U937(CRL-1593.2)购自ATCC。将细胞常规地维持在加湿培养箱(37℃,5％CO_2)中的RPMI-1640培养基(吉布科公司,目录号11875-093)中,该培养基补充有10％热灭活胎牛血清(吉布科公司,目录号16140-071)、100单位/mL青霉素和100μg/mL链霉素(吉布科公司,目录号15140-122)。对于该测定,将细胞重悬于补充有10％胎牛血清(西格玛公司,目录号F2442)、100单位/mL青霉素和100ug/mL链霉素的RPMI-1640无酚红培养基(吉布科公司,目录号11835-030)中。用25ng/mL人TNFα(细胞科学公司(Cell Sciences),目录号CSI15659B)和25μM z-VAD-FMK(研发系统公司(R&D Systems),目录号FMK001)刺激细胞,然后将5000个细胞/孔以40μL的体积接种到白色CulturPlate-384(珀金埃尔默公司,目录号6007680)中。在100％DMSO(西格玛公司,目录号D2650)中制备测试化合物的储备溶液,并使用100％DMSO以1:3的比例连续稀释。另外将化合物在测定培养基中以1:40稀释,并以10μL/孔转移到板。添加化合物后,将板在37℃和5％CO_2下温育22h。22h后,通过添加20μL Cell Titer-Glo 2.0(普洛麦格公司,目录号G9243)评估活力。将组织培养板在定轨振荡器上以300RPM在rt下在黑暗中摇动15分钟。使用PerkinElmer Envision™酶标仪测量发光。使用Genedata Screener软件并使用四参数逻辑曲线拟合计算IC_{50}值。结果如下表3所示,其中给出了多次运行的平均值。

[1291] 表8.hU937活性

[1292]

实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）
3	112	**22**	5	**49**	67
4	9	**23**	158	**50**	36
5	20	**26**	472	**51**	40
6	20	**27**	167	**52**	16
7	18	**28**	193	**54**	2641
8	51	**29**	647	**55**	8926
9	62	**30**	708	**56**	63
11	18	**31**	462	**57**	110
12	887	**41**	272	**58**	160
14	24	**42**	51	**59**	226
16	> 10000	**43**	4208	**60**	178
18	284	**47**	1112	**61**	211
21	114	**48**	1295	**62**	133

[1293]

实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）
63	238	**106**	1467	**143**	495
64	7	**109**	470	**144**	1184
65	44	**110**	734	**145**	701
67	54	**111**	249	**146**	1916
68	34	**112**	285	**147**	142
69	44	**124**	751	**148**	912
70	26	**126**	440	**151**	1189
71	134	**127**	1256	**152**	363
72	98	**128**	48	**153**	553
73	527	**129**	3858	**155**	5294
74	514	**130**	1240	**156**	159
81	12	**131**	1925	**157**	170
82	31	**132**	826	**158**	62
83	67	**133**	10	**159**	3611
84	3	**134**	46	**160**	404
85	24	**135**	53	**161**	157
87	33	**136**	58	**162**	210
88	94	**137**	2687	**163**	730
89	137	**138**	417	**164**	214
92	518	**139**	493	**165**	193
93	398	**140**	53	**166**	1971
94	994	**141**	58	**167**	1878
101	1343	**142**	750	**168**	6188

[1294]

实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）
169	3313	**202**	18	**225**	92
170	9890	**203**	5.5	**226**	51
171	3699	**204**	22	**227**	133
172	> 10000	**205**	436	**228**	2405
173	53	**206**	109	**229**	5058
174	63	**207**	633	**230**	407
175	47	**208**	4300	**231**	3040
176	87	**209**	362	**232**	8108
177	536	**210**	10	**233**	1194
178	228	**211**	16	**234**	1969
184	1243	**212**	19	**235**	339
185	77	**213**	63	**236**	3.8
186	682	**214**	71	**237**	7.8
192	197	**215**	80	**238**	8.4
193	1392	**216**	92	**239**	10
194	155	**217**	99	**240**	13
195	1.5	**218**	113	**241**	18
196	631	**219**	292	**242**	20
197	0.77	**220**	312.	**243**	31
198	7.4	**221**	992	**244**	37
199	9.3	**222**	1100	**245**	43
200	8558	**223**	9745	**246**	73
201	7.1	**224**	51	**247**	81

[1295]

实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）
248	186	**271**	20	**294**	5613
249	299	**272**	24	**295**	5681
250	267	**273**	30	**296**	5854
251	397	**274**	61	**297**	6059
252	436	**275**	73	**298**	6700
253	479	**276**	76	**299**	7012
254	503	**277**	81	**300**	7419
255	550	**278**	97	**301**	7739
256	895	**279**	104	**302**	9872
257	2075	**280**	106	**303**	500
258	3825	**281**	148	**304**	6.0
259	5452	**282**	153	**305**	6.5
260	5605	**283**	160	**306**	6.6
261	9471	**284**	161	**307**	8.7
262	4672	**285**	164	**308**	11
263	9497	**286**	218	**309**	13
264	12	**287**	257	**310**	22
265	8.3	**288**	276	**311**	40
266	1800	**289**	281	**312**	62
267	3.8	**290**	445	**313**	251
268	3.9	**291**	620	**314**	475
269	5.4	**292**	956	**315**	666
270	16	**293**	1497	**316**	694

[1296]

实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）	实例编号	hU937 平均 IC_{50}（nM）
317	8508	**327**	381	**337**	140
318	55	**328**	409	**338**	165
319	21	**329**	1289	**339**	453
320	30	**330**	21	**340**	54
321	45	**331**	28	**341**	23
322	60	**332**	33	**342**	380
323	153	**333**	36	**344**	56
324	166	**334**	45	**345**	61
325	193	**335**	46	**346**	16
326	204	**336**	55		

[1297] 在本申请中引用的所有参考文献、专利或申请(无论是美国的还是国外的)都特此通过援引以其全文并入,就像在本文写出一样。在出现任何不一致之处,以本文字面意义上披露的材料为准。

[1298] 通过以上的说明,本领域的技术人员可以很容易地确定本发明的实质特征并且在不偏离本发明的精神和范围的情况下可以对本发明作出不同变化和修改,以使它适应不同用途和条件。