



(10) 授权公告号 CN 112585132 B

(45) 授权公告日 2025.02.28

- (21) 申请号 201980055152.2  
(22) 申请日 2019.06.27  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
    申请公布号 CN 112585132 A  
(43) 申请公布日 2021.03.30  
(30) 优先权数据  
    62/690,563 2018.06.27 US  
    62/690,565 2018.06.27 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
    2021.02.22  
(86) PCT国际申请的申请数据  
    PCT/US2019/039600 2019.06.27  
(87) PCT国际申请的公布数据  
    W02020/006296 EN 2020.01.02  
(73) 专利权人 优曼尼蒂公司  
    地址 美国马萨诸塞州  
(72) 发明人 M·卡伦 C·M·巴斯托斯  
    D·帕克斯 B·穆诺茨
- (74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
    专利代理师 封新琴  
(51) Int.Cl.  
    C07D 405/14 (2006.01)  
    C07D 491/08 (2006.01)  
    C07D 403/06 (2006.01)  
    C07D 403/14 (2006.01)  
    C07D 417/14 (2006.01)  
    C07D 451/02 (2006.01)  
    C07D 451/06 (2006.01)  
    A61P 25/00 (2006.01)  
    A61P 25/16 (2006.01)  
    A61P 25/28 (2006.01)  
    A61K 31/4025 (2006.01)  
    A61K 31/405 (2006.01)  
(56) 对比文件  
    W0 2015/073528 A1, 2015.05.21  
    W0 2011/094545 A2, 2011.08.04  
    STN REGISTRY. STN REGISTRY. 2008, 1-3.  
    审查员 贾祥玲

权利要求书34页 说明书319页

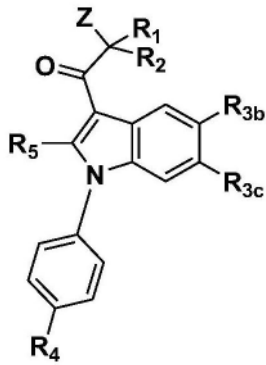
(54) 发明名称

蛋白酶体活性增强化合物

(57) 摘要

本发明涉及具有式 (Ib) 或式 (III) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和包合物、其组合物, 以及所述化合物在用于治疗与蛋白稳态功能障碍有关的病症的方法中的用途。

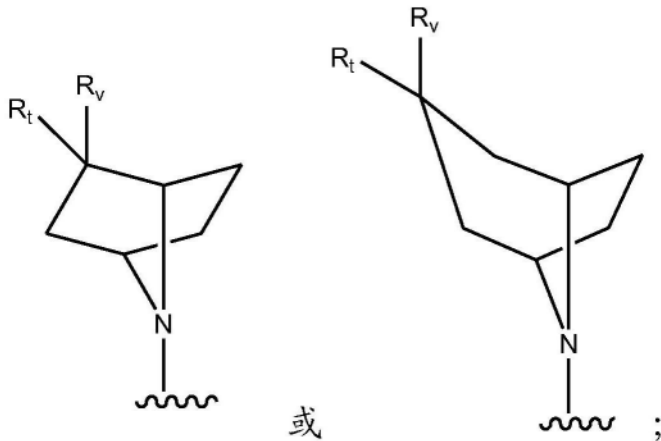
1. 一种具有式 (Ib) 的化合物:



(Ib);

或其药用盐;其中:

Z是:



其中 $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、芳基、卤素、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、

$NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、

$OC(O)R_c$ 、含有一个或多个O、S或N杂原子的4至12元杂环和含有一个或多个O、S或N杂原子的4至12元杂芳基;

$R_v$ 选自由氢和 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基组成的组;

$R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基;

$R_{3b}$ 和 $R_{3c}$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤素、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

$R_4$ 选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤素、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

$R_5$ 独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤素、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

其中任选地取代的 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自自由以下项组成的组: $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、芳基、卤素、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基;

$NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基;

$R_c$ 各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、杂环、芳基和杂芳基;

$R_d$ 各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_1-C_{10}$ 烷氧基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、杂环、芳基和杂芳基;或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环或杂芳基;

$n$ 各自独立地是0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中任选地取代的 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自自由 $C_1-C_4$ 烷基、卤素、 $OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_nR_c$ 、杂环基和杂芳基组成的组。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中 $R_1$ 和 $R_2$ 各自是氢。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中 $R_4$ 是卤素。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其药用盐,其中 $R_4$ 是Cl。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中 $R_5$ 是氢或 $C_1-C_{10}$ 烷基。

7. 根据权利要求6所述的化合物或其药用盐,其中 $R_5$ 是甲基。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中 $R_{3b}$ 是氢。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中

$R_1$ 和 $R_2$ 各自是氢;

$R_4$ 是Cl;

$R_5$ 是甲基;并且

$R_{3b}$ 是氢。

10. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中 $R_{3c}$ 独立地选自自由以下项组成的组:任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤素、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)$

$OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基,其中

$R_c$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、杂环、芳基和杂芳基;

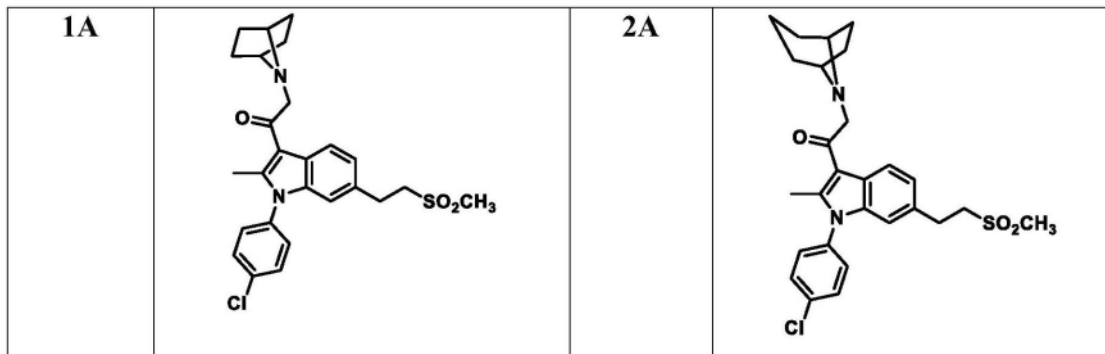
$R_d$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、杂环、芳基和杂芳基;或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成杂环或杂芳基;并且

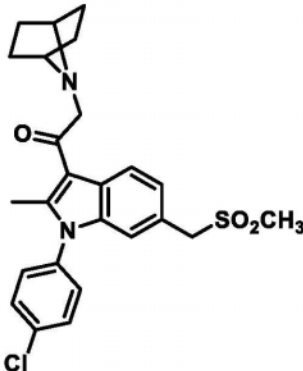
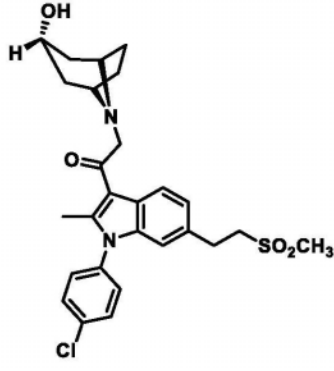
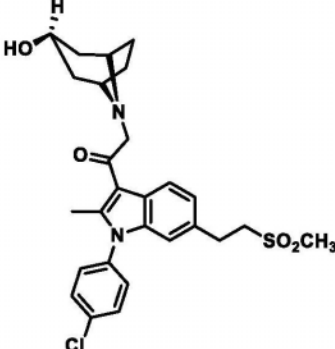
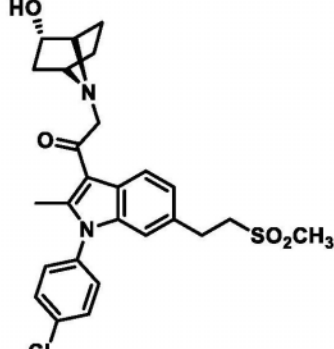
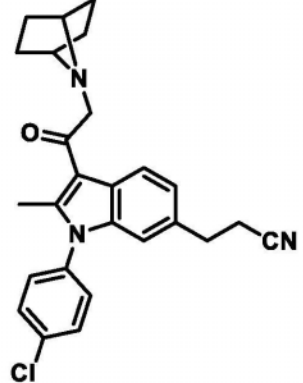
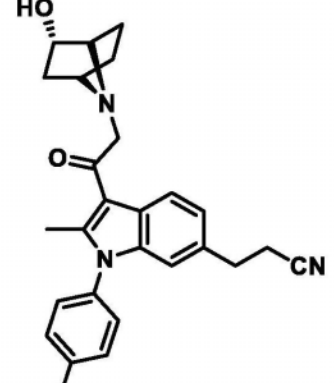
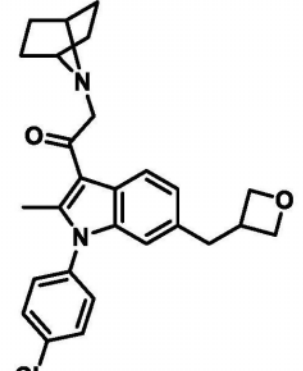
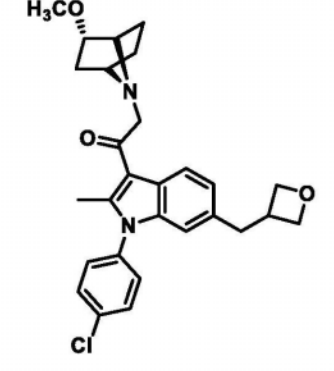
$n$ 各自独立地是0、1或2。

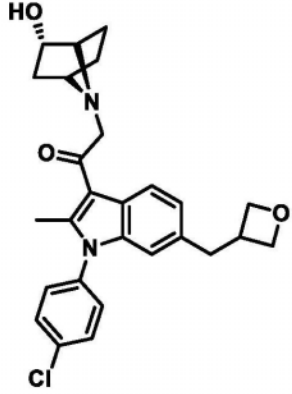
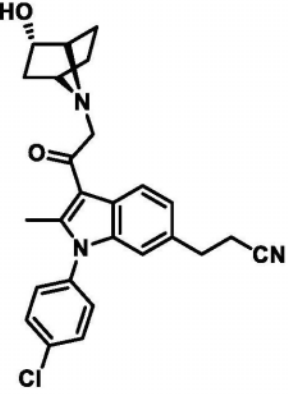
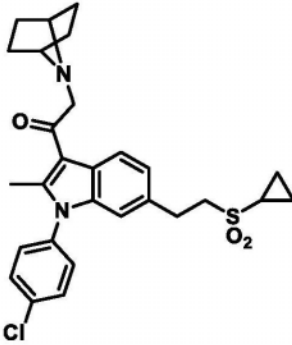
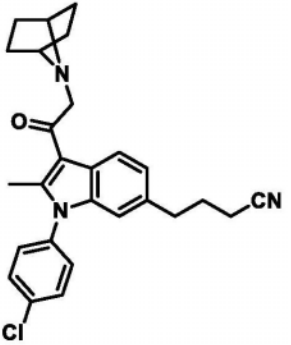
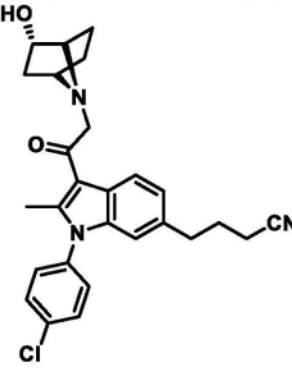
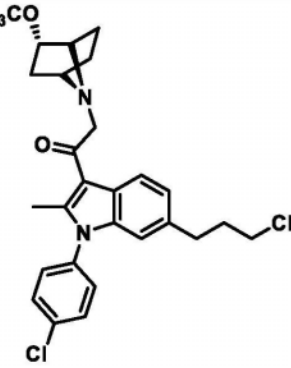
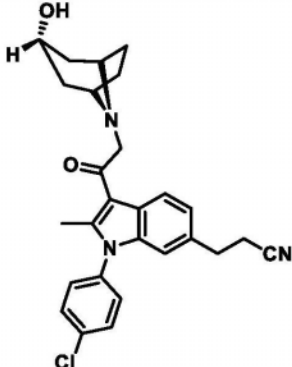
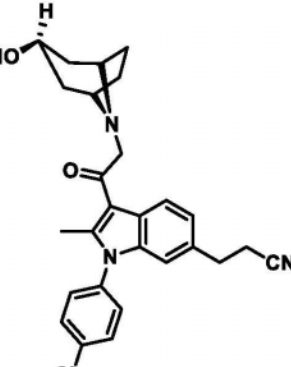
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中 $R_{3c}$ 独立地选自由以下项组成的组:被CN取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基; $S(O)_nR_c$ ,其中 $R_c$ 是 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基或 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基,并且 $n$ 是2;任选地取代的杂环;或任选地取代的杂芳基。

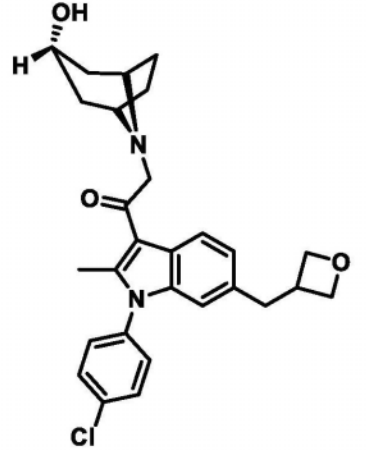
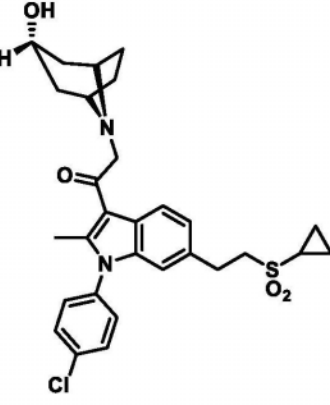
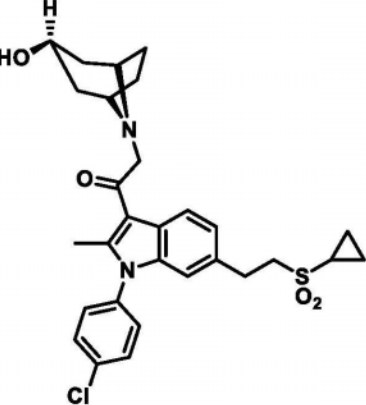
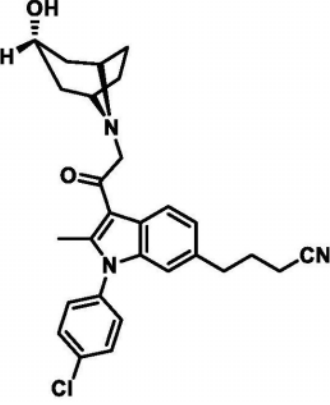
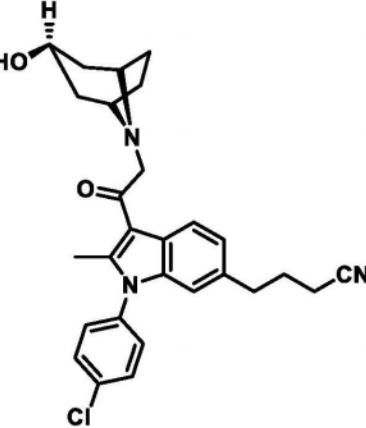
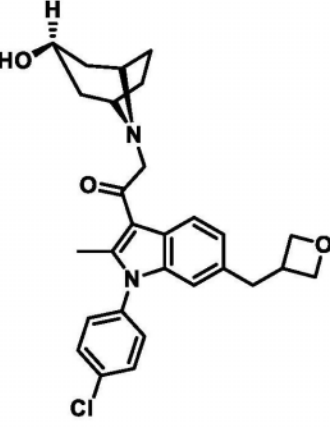
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,其中 $R_t$ 选自由氢、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和 $OR_c$ 组成的组,其中 $R_c$ 是氢或 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基;并且 $R_v$ 是氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

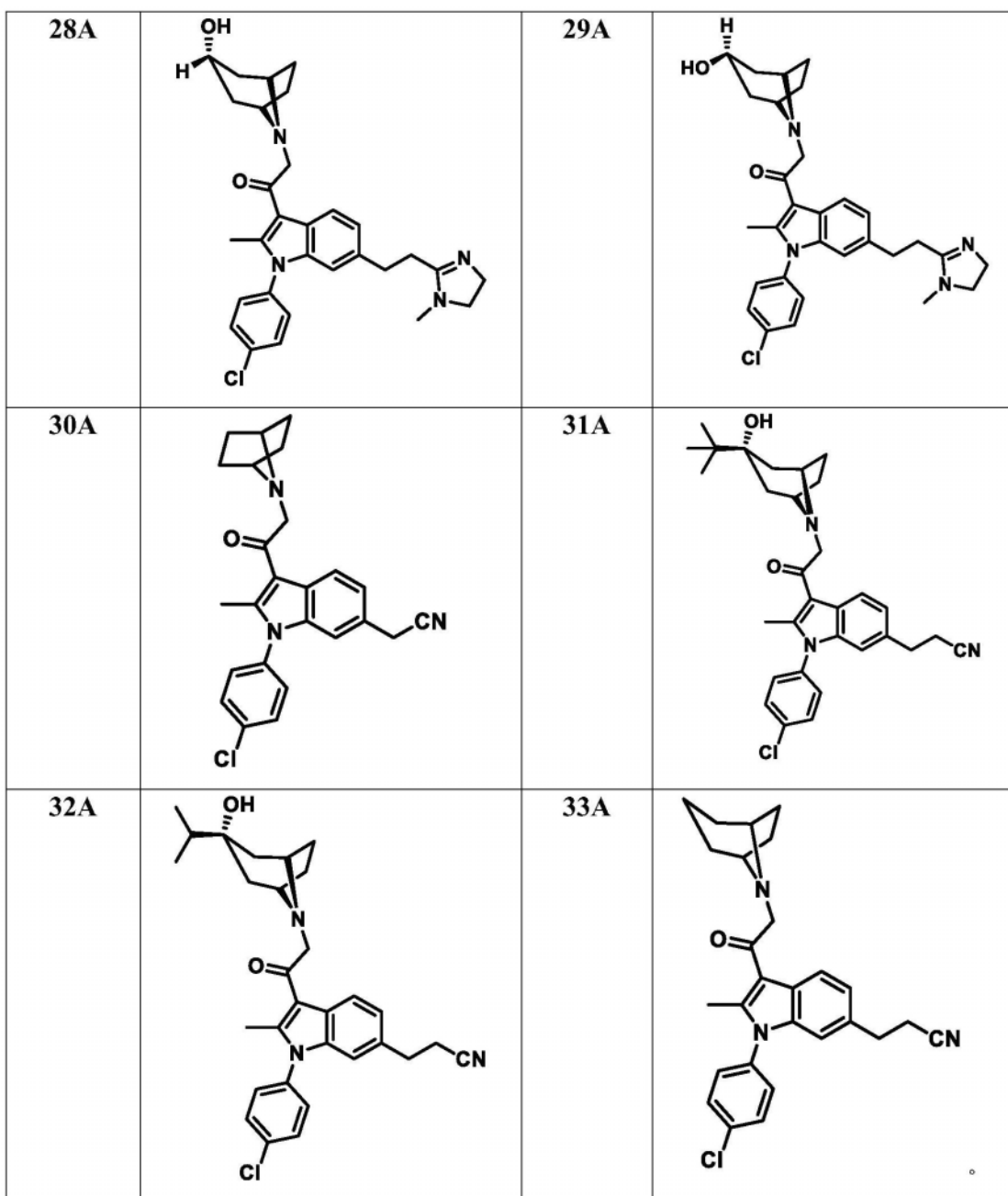
13. 根据权利要求1所述的化合物或其药用盐,所述化合物选自由以下项组成的组:



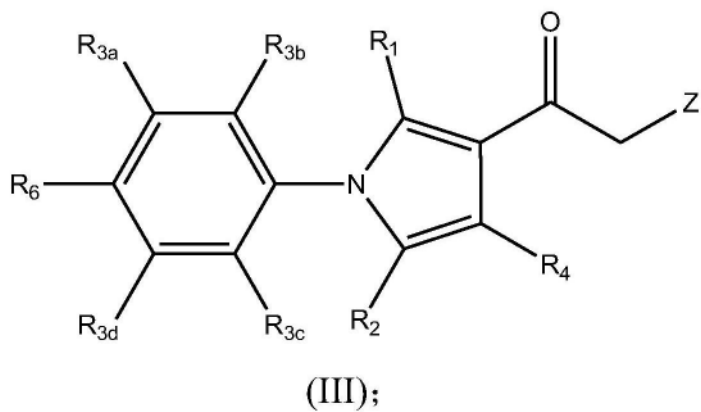
3A		4A	
5A		6A	
8A		10A	
11A		12A	

13A		15A	
16A		17A	
18A		19A	
20A		21A	

22A		23A	
24A		25A	
26A		27A	



14. 一种式 (III) 化合物:



或其药用盐; 其中:

$R_1$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基和卤素组成的组；

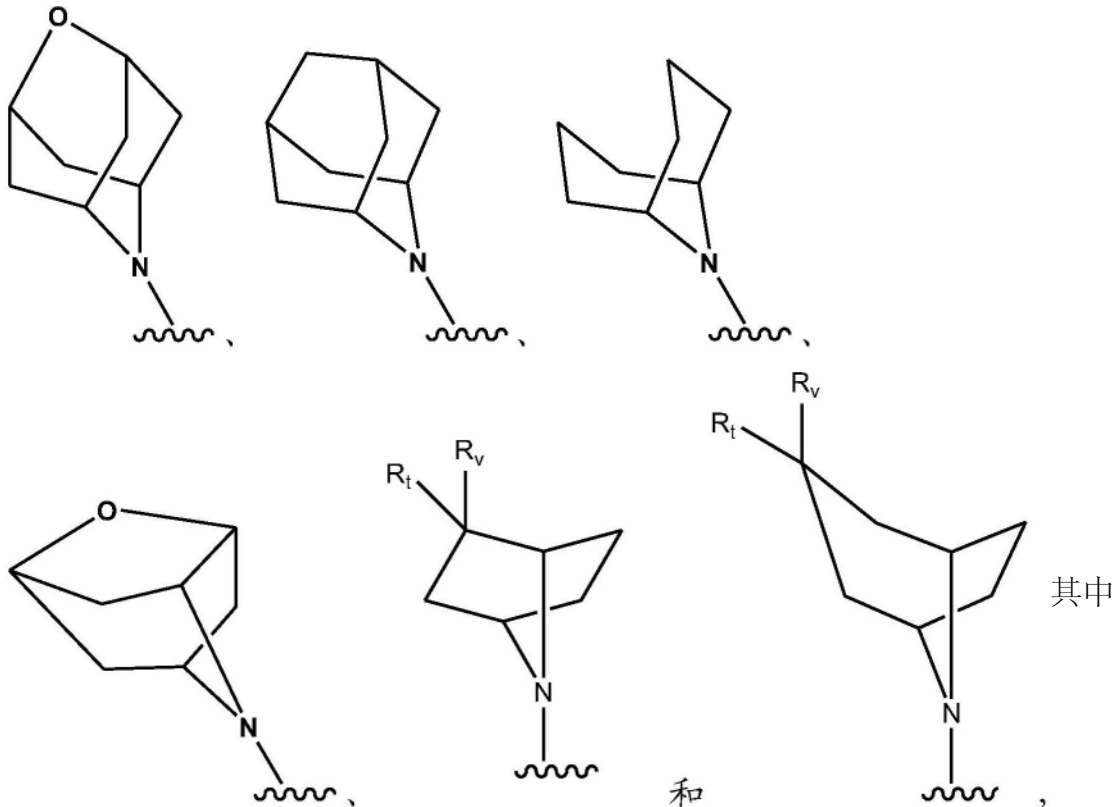
$R_2$ 选自由以下项组成的组：任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂芳基、卤素和CN；

$R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、CN和卤素组成的组；

$R_4$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、卤素和CN组成的组；

$R_6$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、CN和卤素组成的组；并且

Z选自由以下项组成的组：



$R_t$ 选自由氢、 $OCF_3$ 、 $CF_3$ 、 $C_1-C_4$ 烷基、被OH或 $-OCH_3$ 取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_2-C_4$ 烯基、 $OR_{c2}$ 和C(O) $OR_{e2}$ 组成的组，其中 $R_{c2}$ 和 $R_{e2}$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、4至12元杂环、芳基和4至12元杂芳基；并且

$R_v$ 是氢或 $C_1-C_{10}$ 烷基；

其中任选地取代的 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 、 $R_4$ 和 $R_6$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组： $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、芳基、卤素、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、C(O) $OR_c$ 、 $NO_2$ 、CN、C(O) $R_c$ 、C(O)C(O) $R_c$ 、C(O) $NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、N( $R_d$ ) $(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、

$NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、

$OC(O)R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、杂环和杂芳基；

$R_c$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、杂环、芳基和杂芳基；

$R_d$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_1-C_{10}$ 环氧基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、杂环、芳基和杂芳基；或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的

氮原子一起形成杂环或杂芳基;并且

n各自独立地是0、1或2。

15. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中任选地取代的 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 、 $R_4$ 和 $R_6$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组: $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤素、 $OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_n R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、杂环基和杂芳基。

16. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_1$ 是氢或 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。

17. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_1$ 是甲基。

18. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。

19. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_4$ 选自由氢、甲基、氯和 $CN$ 组成的组。

20. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_6$ 是 $CN$ 或卤素。

21. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_6$ 是 $Cl$ 。

22. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中

$R_1$ 是甲基;

$R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢;

$R_4$ 选自由氢、甲基、氯和 $CN$ 组成的组;并且

$R_6$ 是 $CN$ 或氯。

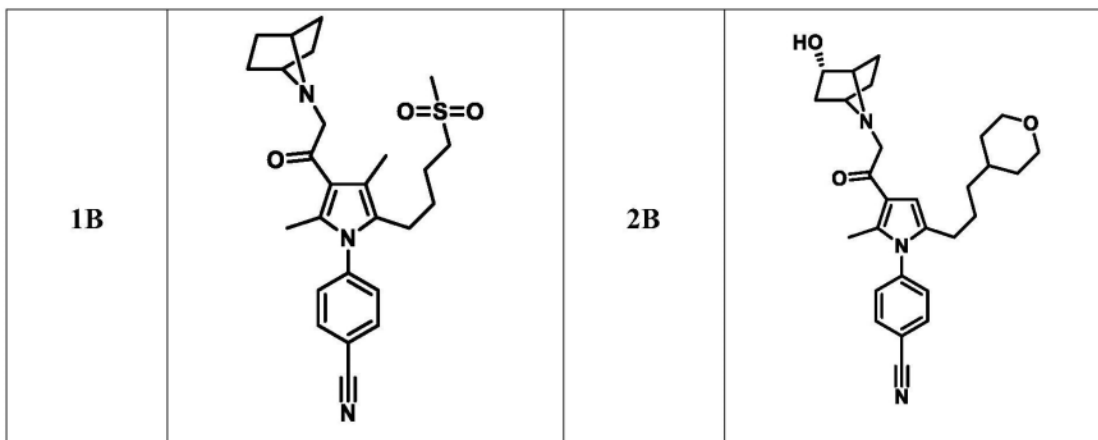
23. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_t$ 是羟基,并且 $R_v$ 选自氢。

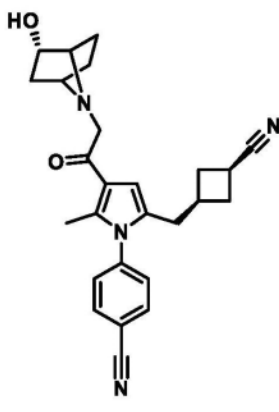
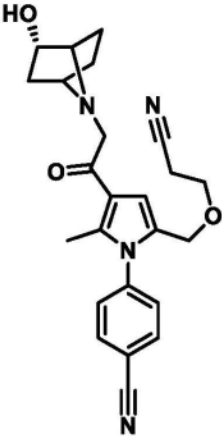
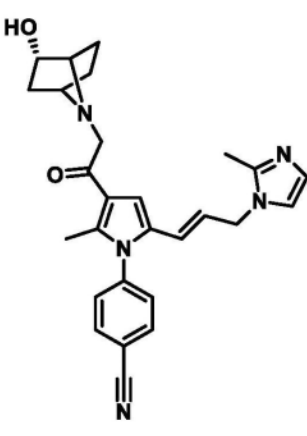
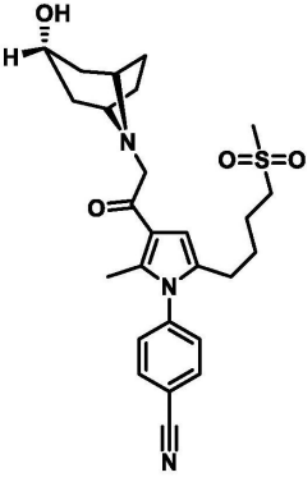
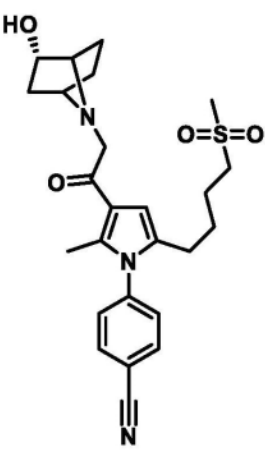
24. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_t$ 选自由氢、羟基、甲醇、甲基、三氟甲基、 $O-CF_3$ 和甲氧基组成的组。

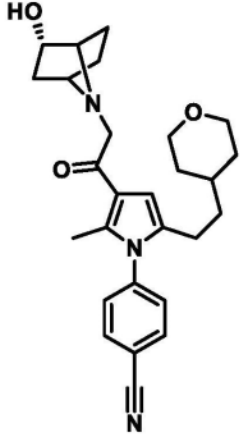
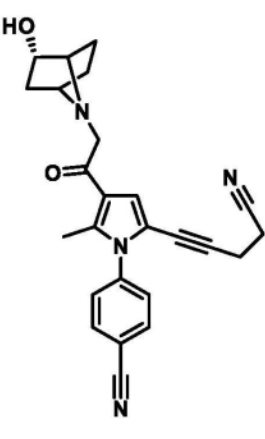
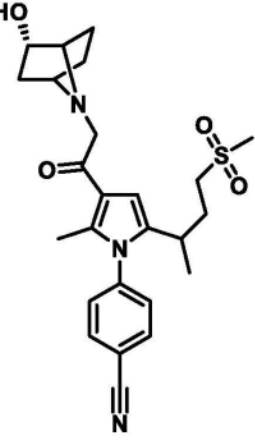
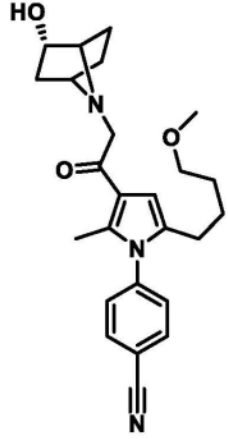
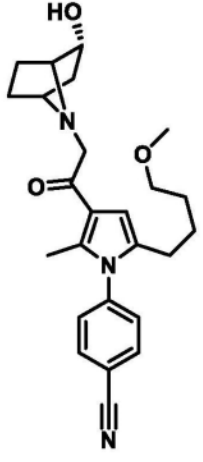
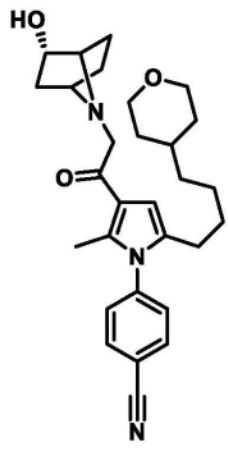
25. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中 $R_2$ 选自由以下项组成的组:任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂芳基、卤素和 $CN$ 。

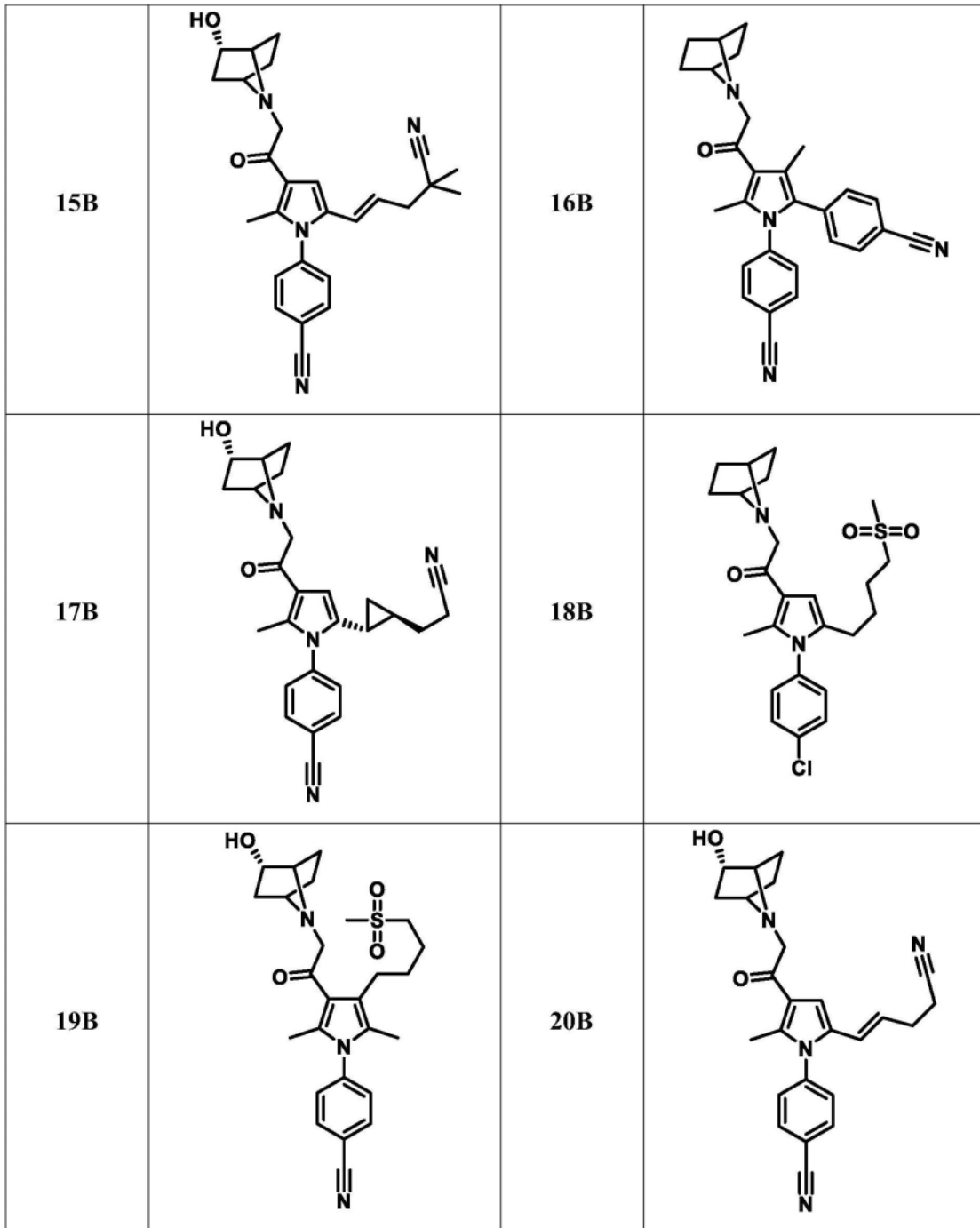
26. 根据权利要求14所述的化合物或其药用盐,其中任选地取代的 $R_2$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组: $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤素、 $OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_n R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、杂环基和杂芳基。

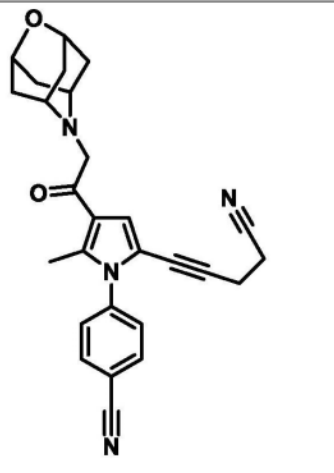
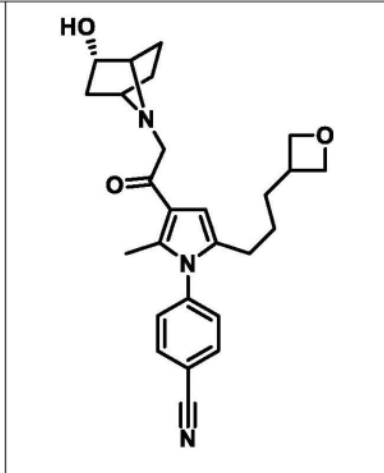
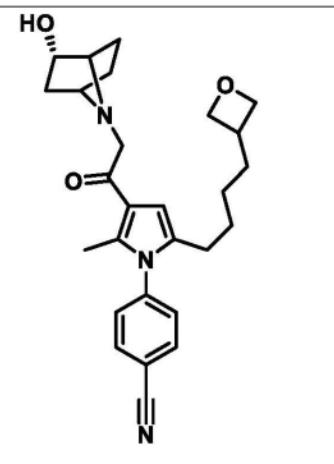
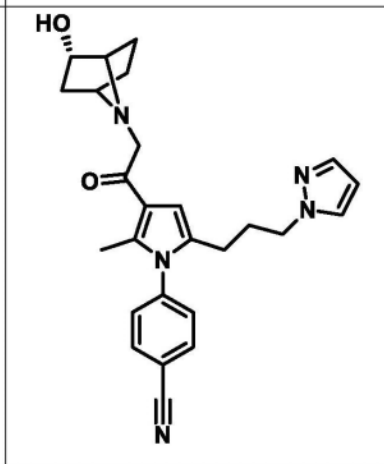
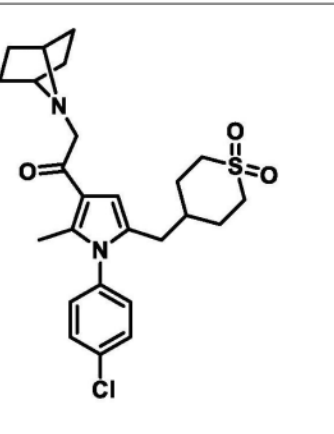
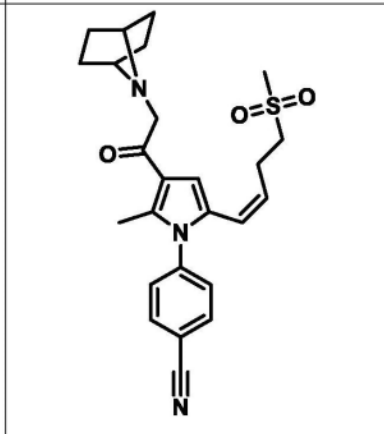
27. 一种化合物或其药用盐,所述化合物选自由以下项组成的组:

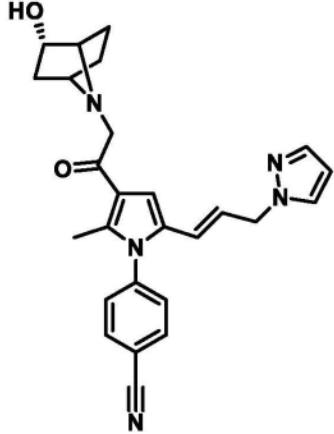
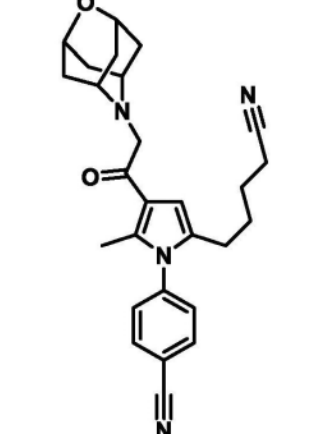
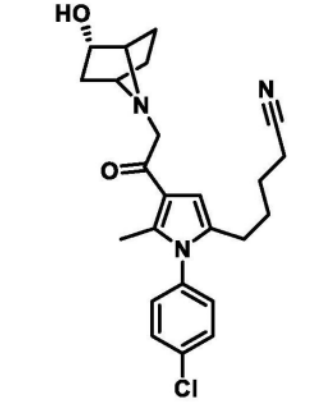
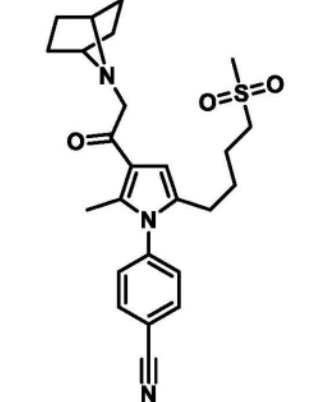
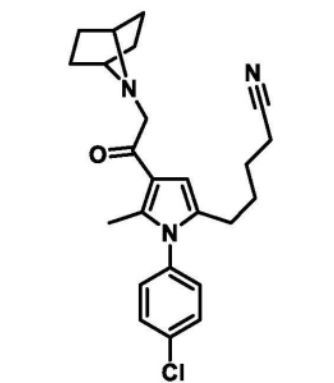
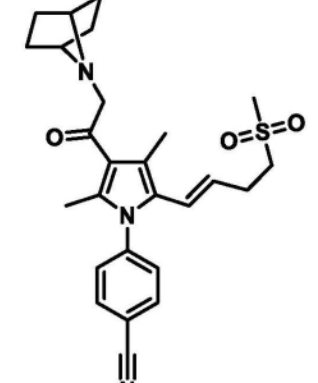


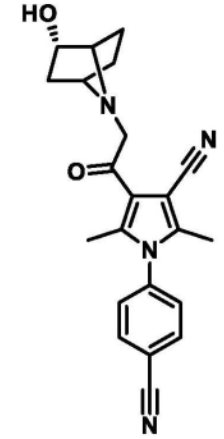
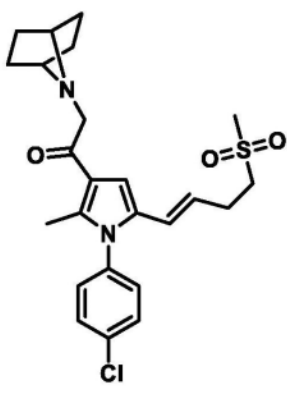
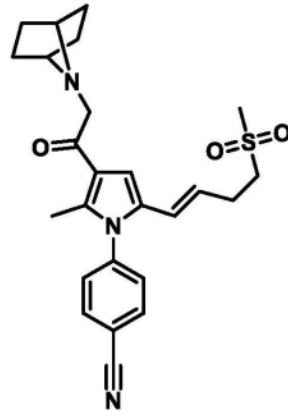
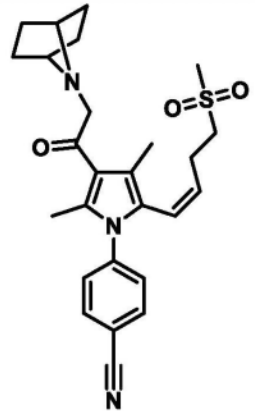
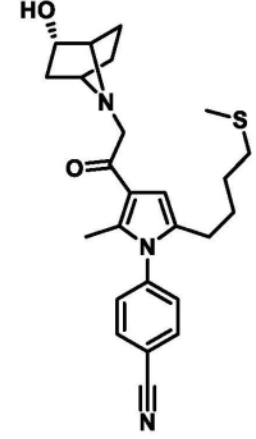
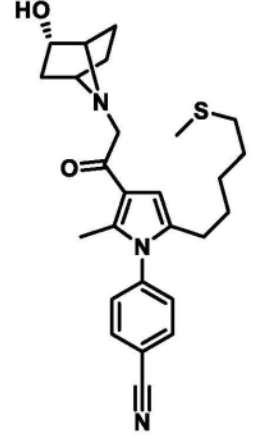
3B		4B	
5B		6B	
7B		8B	

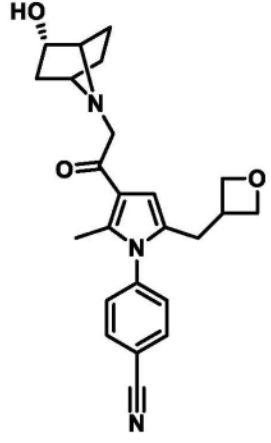
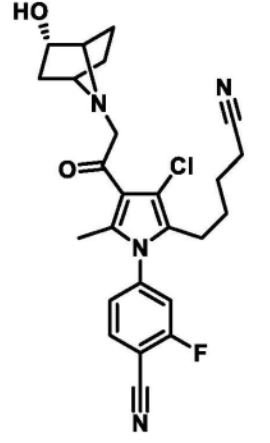
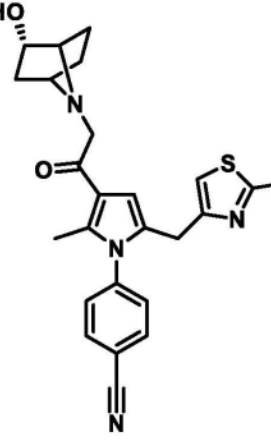
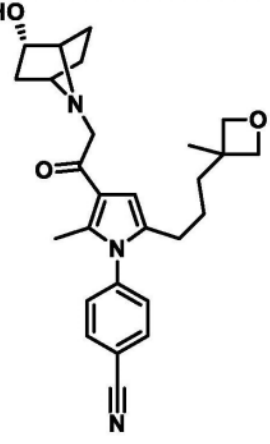
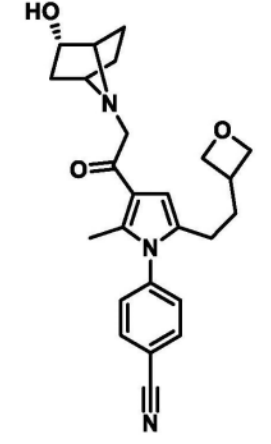
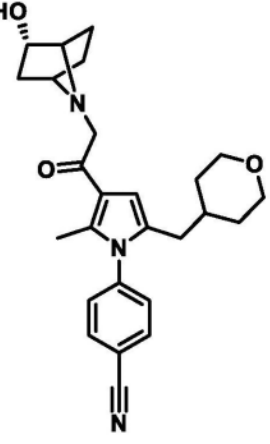
9B		10B	
11B		12B	
13B		14B	

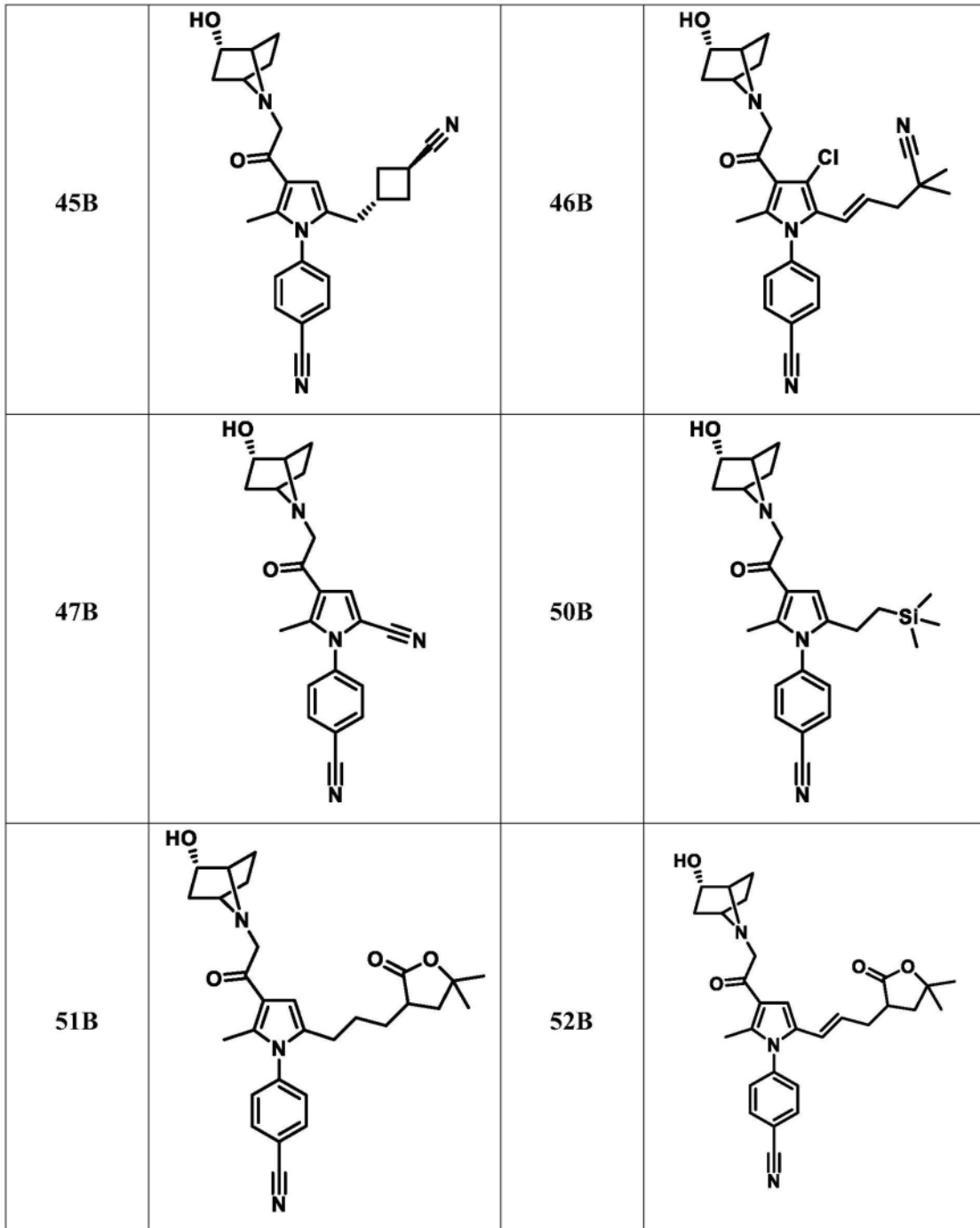


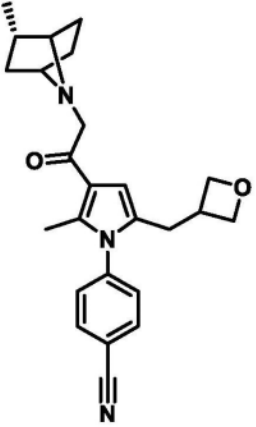
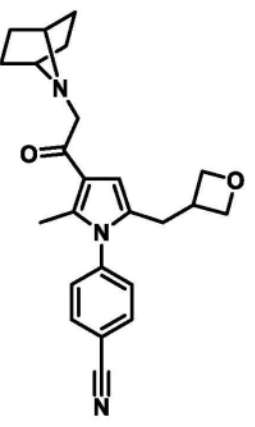
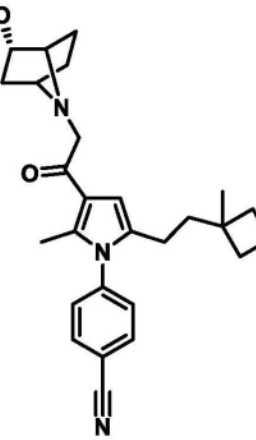
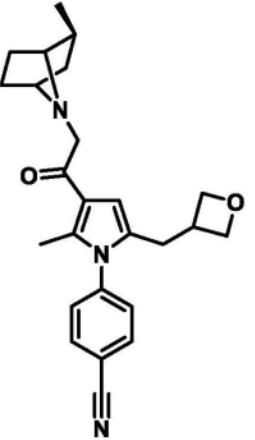
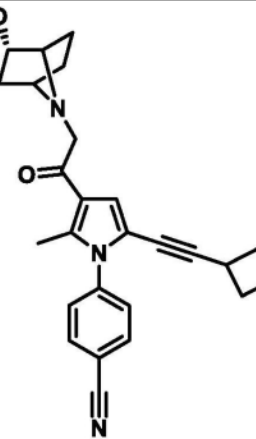
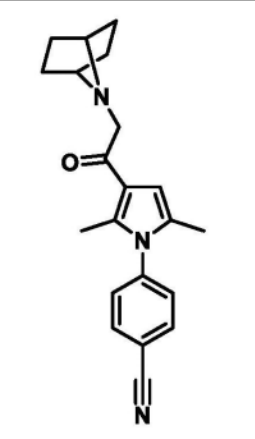
21B		22B	
23B		24B	
25B		26B	

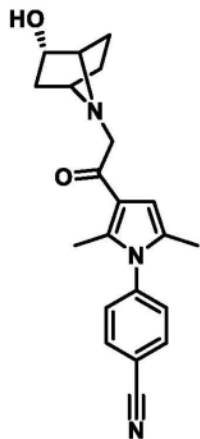
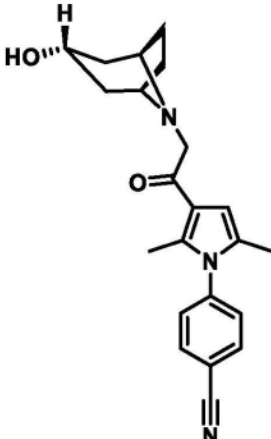
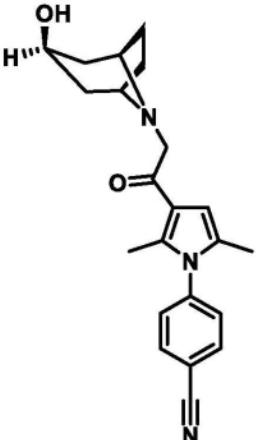
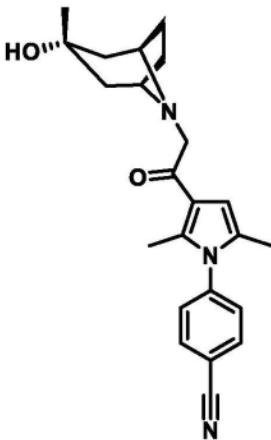
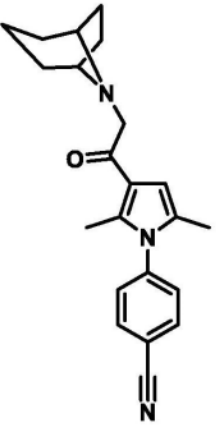
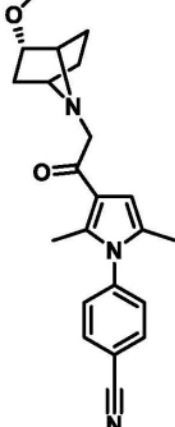
27B		28B	
29B		30B	
31B		32B	

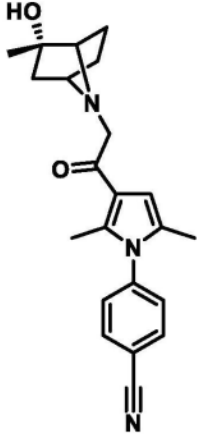
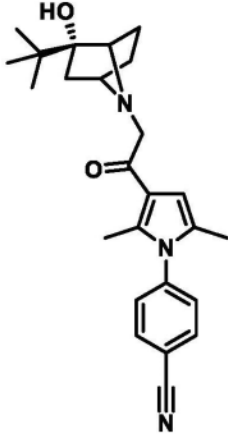
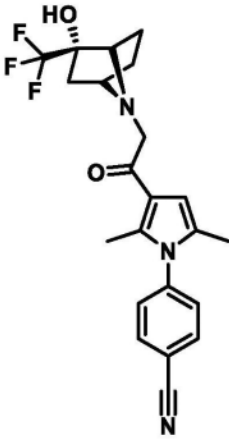
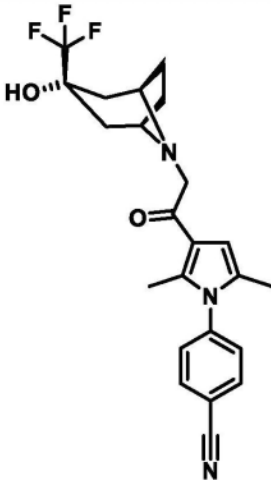
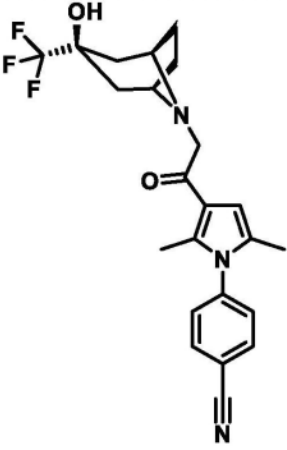
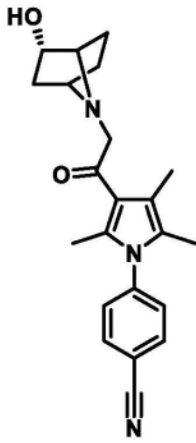
33B		34B	
35B		36B	
37B		38B	

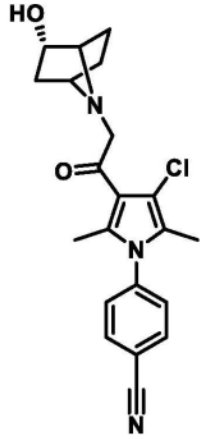
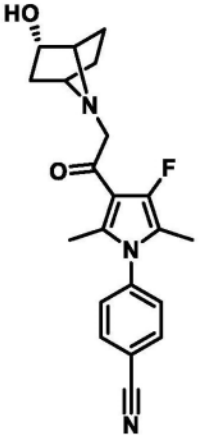
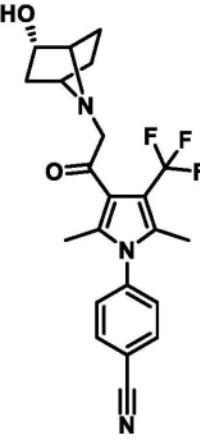
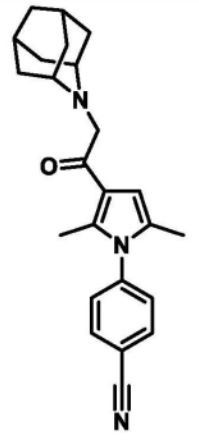
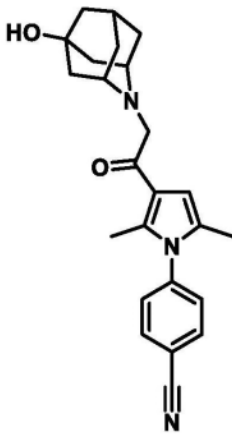
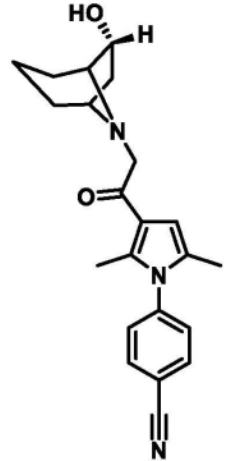
39B		40B	
41B		42B	
43B		44B	

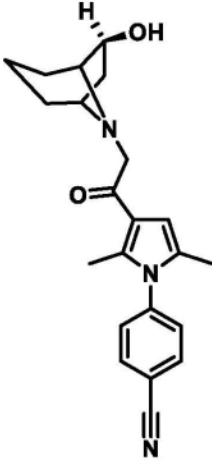
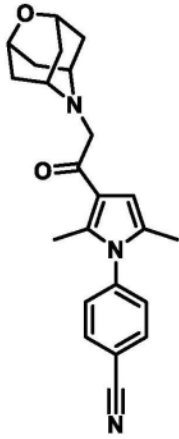
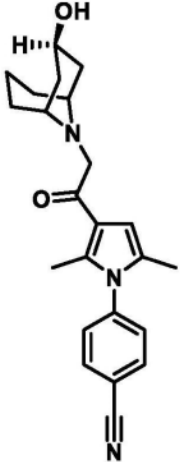
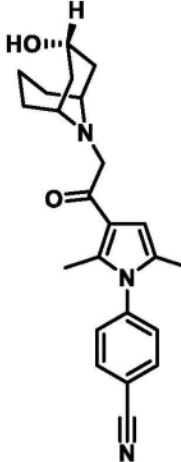
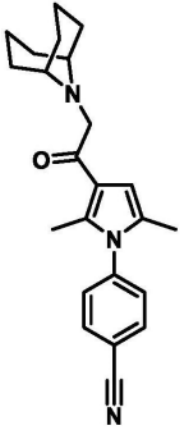
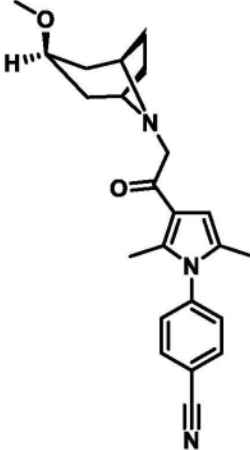


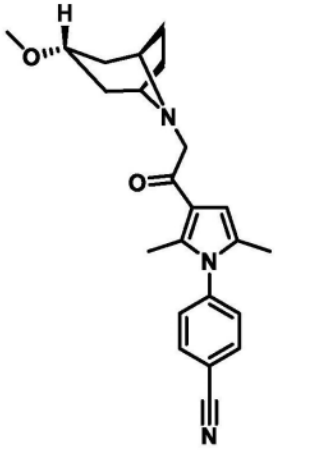
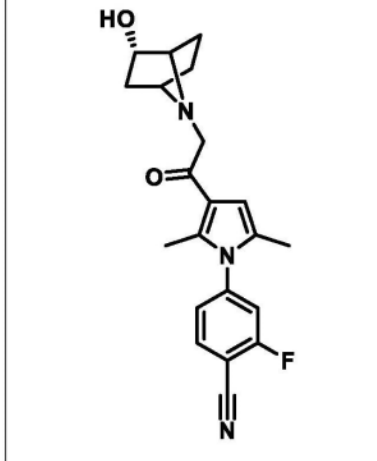
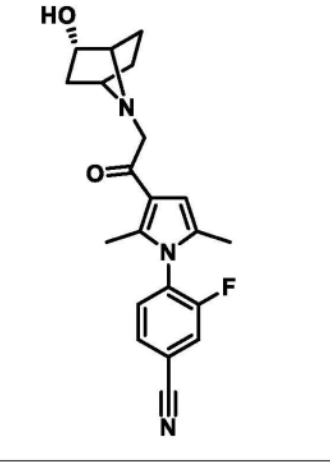
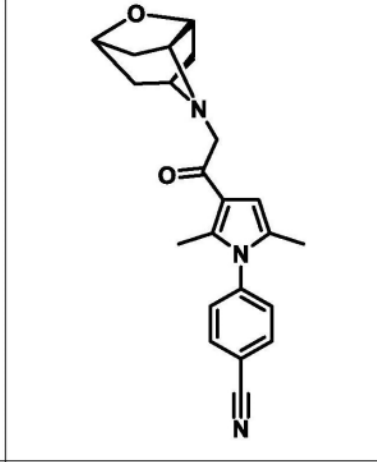
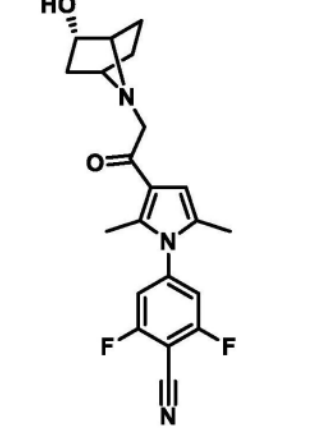
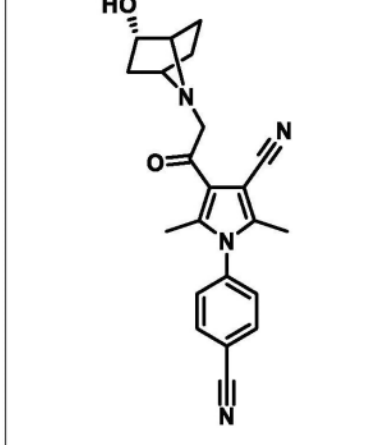
53B		54B	
55B		56B	
57B		63B	

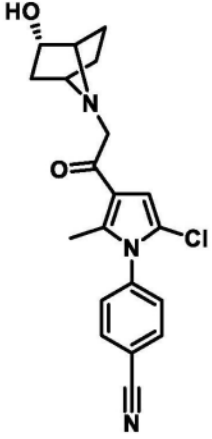
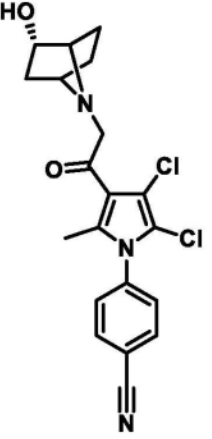
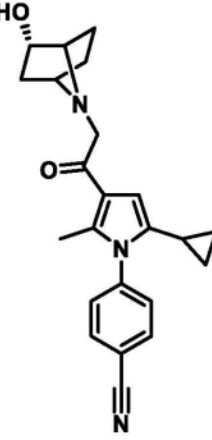
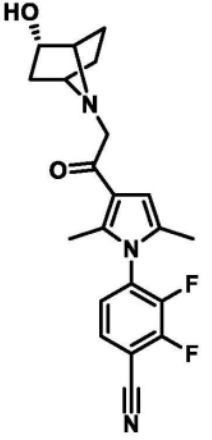
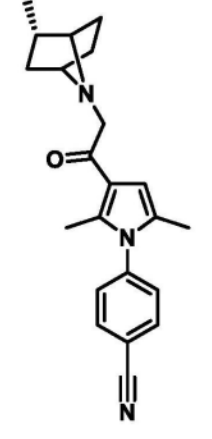
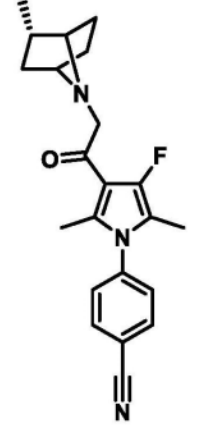
64B		66B	
67B		68B	
69B		70B	

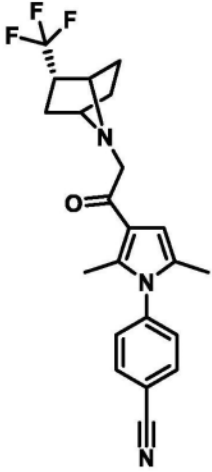
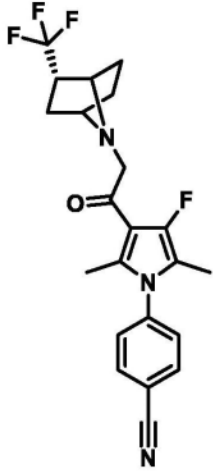
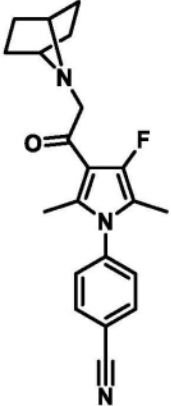
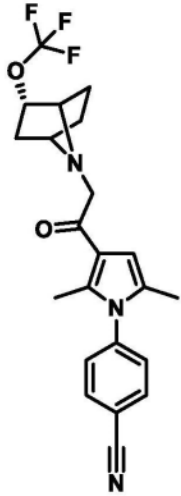
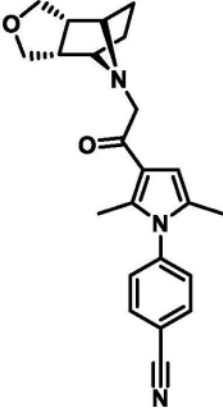
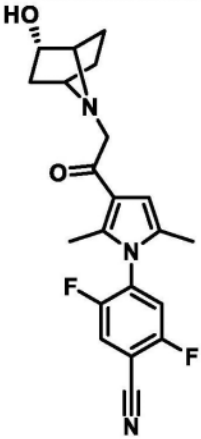
71B		72B	
73B		74B	
75B		76B	

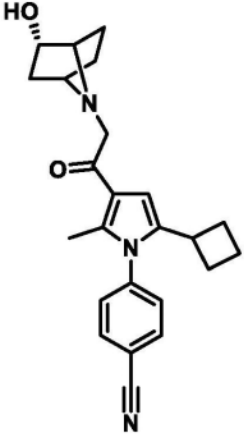
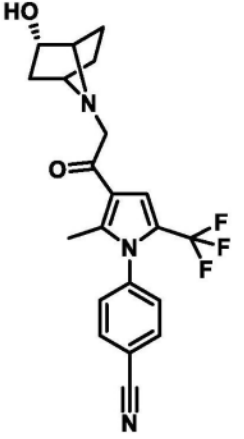
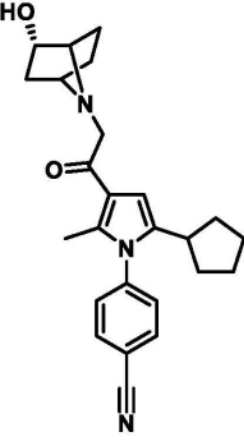
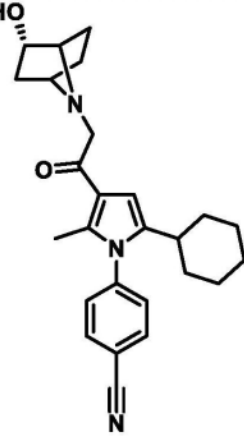
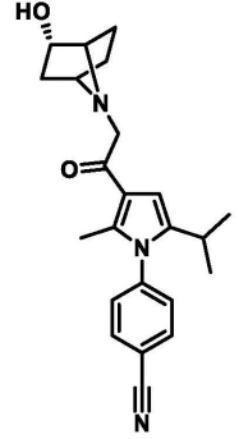
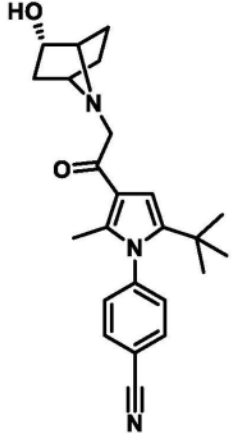
77B		78B	
79B		80B	
81B		82B	

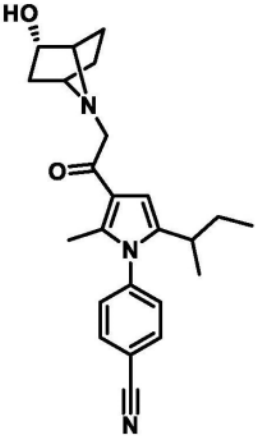
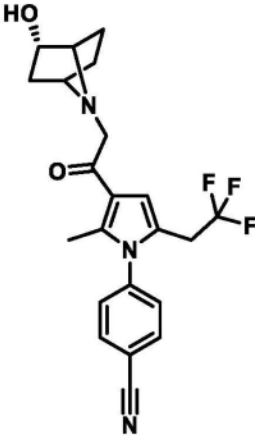
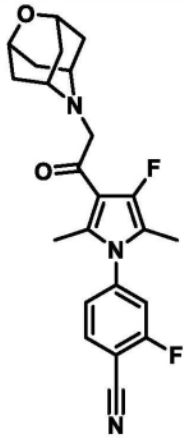
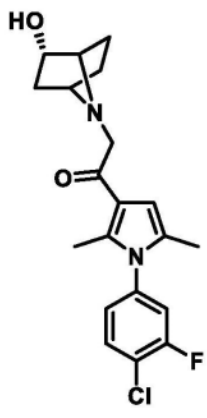
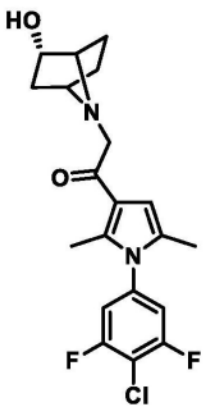
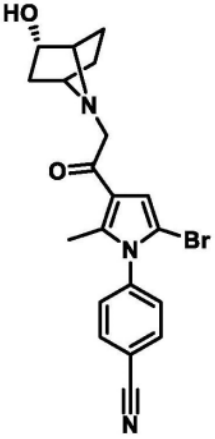
83B		84B	
85B		86B	
87B		88B	

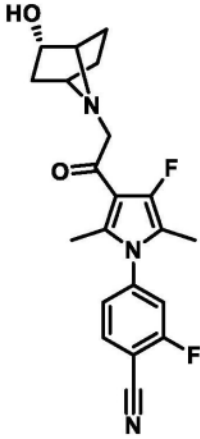
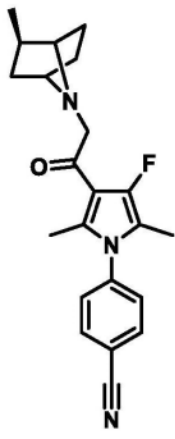
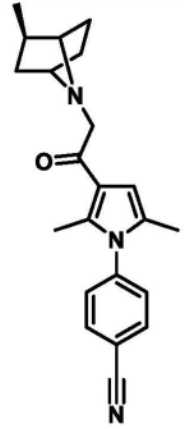
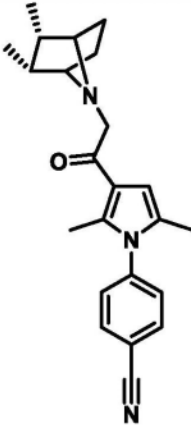
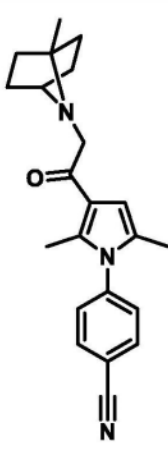
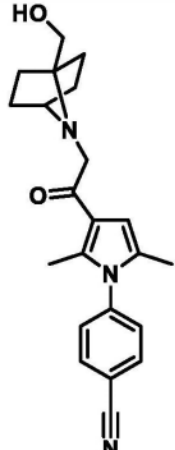
89B		90B	
91B		92B	
94B		95B	

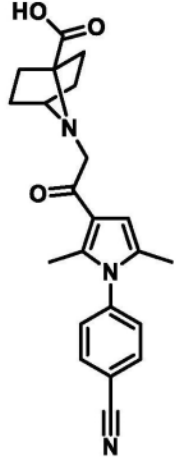
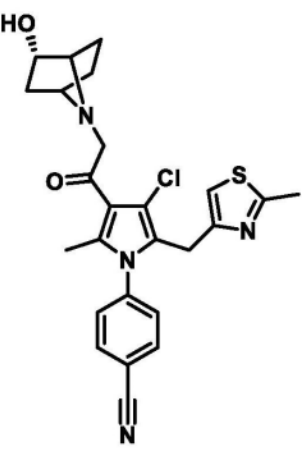
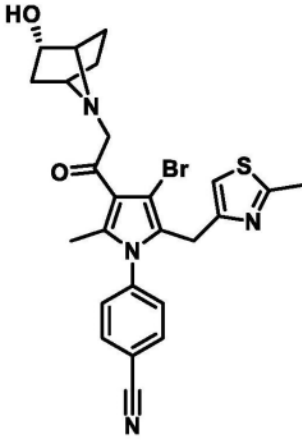
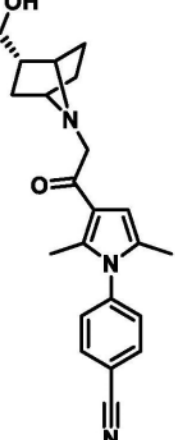
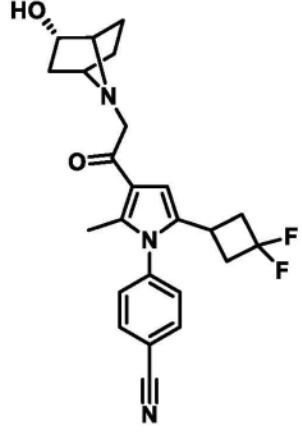
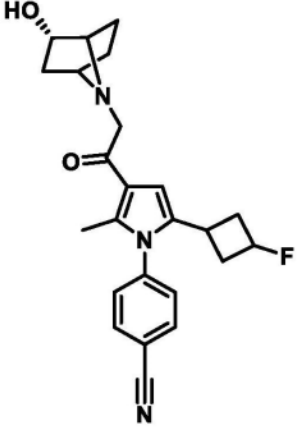
96B		97B	
98B		99B	
100B		101B	

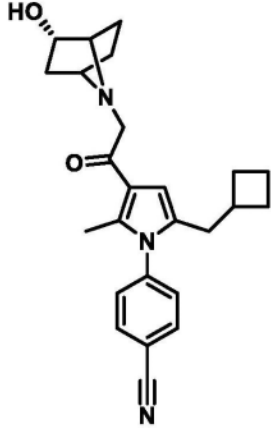
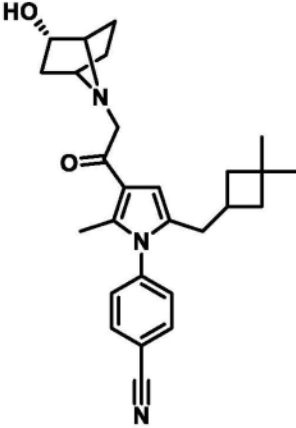
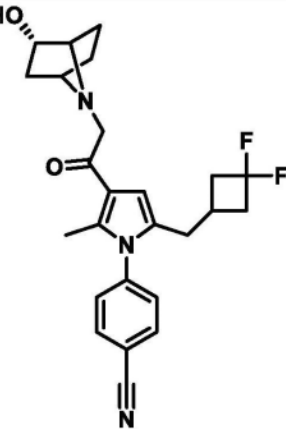
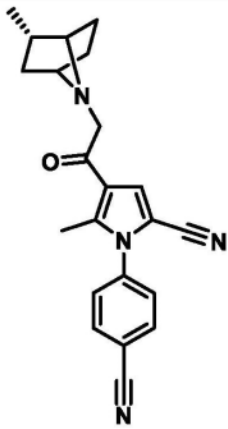
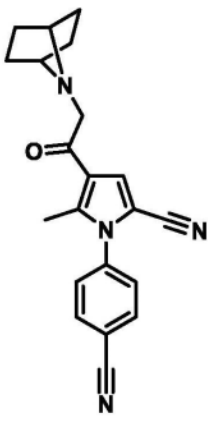
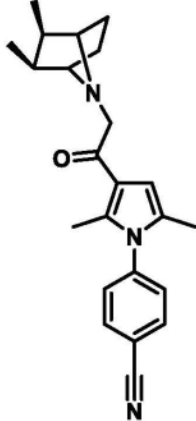
102B		103B	
104B		105B	
106B		107B	

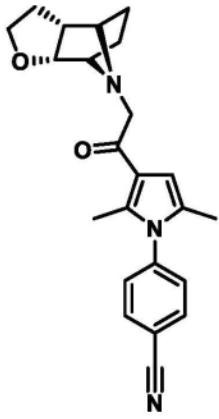
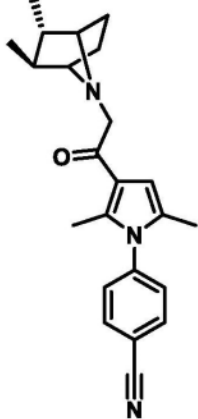
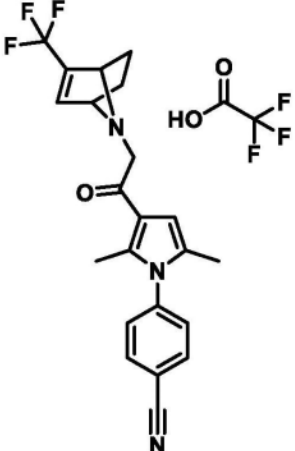
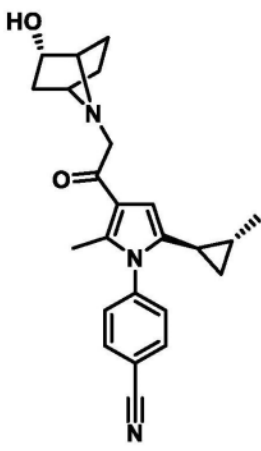
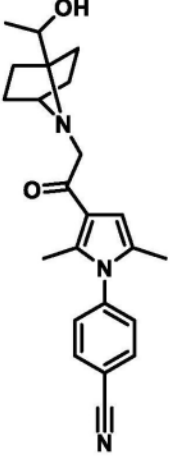
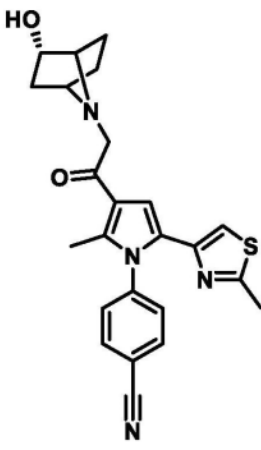
108B		109B	
110B		111B	
112B		113B	

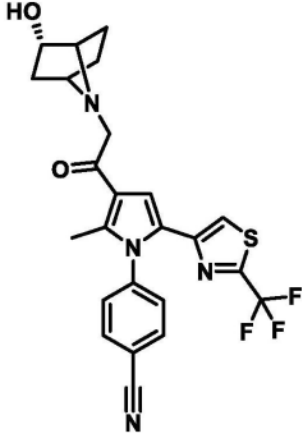
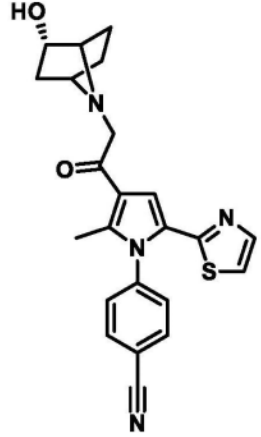
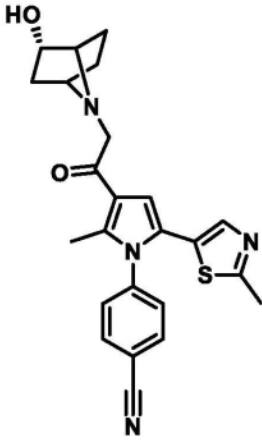
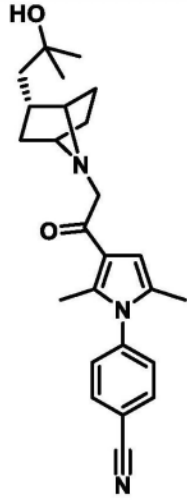
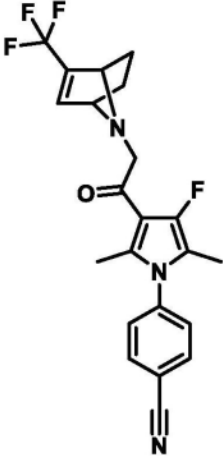
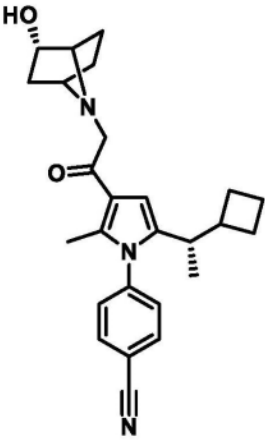
114B		115B	
116B		117B	
118B		119B	

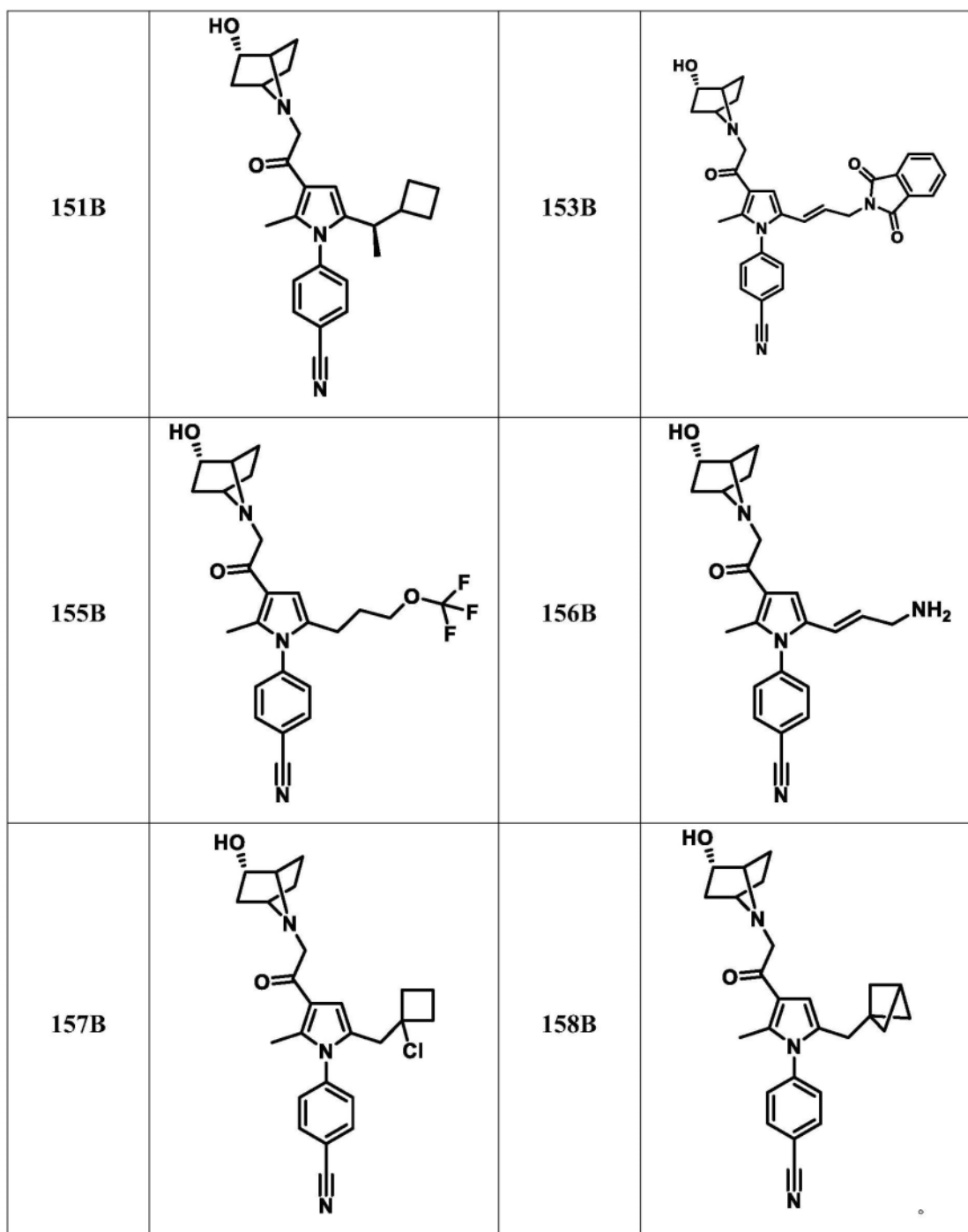
120B		121B	
122B		124B	
125B		126B	

127B		128B	
129B		130B	
131B		132B	

133B		134B	
135B		136B	
137B		138B	

<p>139B</p>		<p>140B</p>	
<p>141B</p>		<p>142B</p>	
<p>143B</p>		<p>144B</p>	

145B		146B	
147B		148B	
149B		150B	



28. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药用盐,以及药用的赋形剂。

29. 根据权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药用盐在制备用于治疗患有与蛋白稳态功能障碍有关的病症的患者的药物中的用途。

30. 根据权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药用盐在制备用于治疗患有溶酶体贮积病、肌病、心血管疾病、糖尿病和/或糖尿病并发症、眼病、亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、肿瘤、血红蛋白病、炎症性疾病、中间丝病、药物引起的肺损伤、听力损失、希佩尔-林道病、脊髓小脑共济失调、安格曼综合征、巨轴突神经病、伴佩吉特氏骨病的包涵体肌病、额颞叶痴呆、进行性核上性麻痹、朊病毒疾病或自闭症的患者的

药物中的用途。

31. 根据权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药用盐在制备用于治疗患有额颞叶性痴呆的患者的药物中的用途。

32. 根据权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药用盐在制备用于治疗患有癌症的患者的药物中的用途。

## 蛋白酶体活性增强化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年6月27日提交的序列号为62/690,563的美国专利申请的优先权的权益,其公开内容通过引用以其全文所示并入本文。本申请要求于2018年6月27日提交的序列号为62/690,565的美国专利申请的优先权的权益,其公开内容通过引用以其全文所示并入本文。

### 背景技术

[0003] 细胞通常可利用通路的传感物和网络,维持蛋白质合成、折叠、运输、聚集和降解之间的平衡,称为蛋白质稳态[Sitia et al., Nature 426:891-894, 2003; Ron et al., Nat Rev Mol Cell Biol 8:519-529, 2007]。蛋白质稳态(或称为蛋白稳态)的细胞维持是指控制组成蛋白质组的单个蛋白质的构象、结合相互作用、位置和浓度。体内蛋白质折叠是通过折叠的多肽链和大分子细胞组分间相互作用来完成的,包括多类分子伴侣和折叠酶,这可最大程度地减少聚集[Wiseman等人, Cell 131:809-821, 2007]。给定蛋白质在某种类型的细胞中是否折叠取决于分子伴侣、折叠酶、代谢物等的分布、浓度和亚细胞定位[Wiseman等人]人类功能丧失性疾病通常是正常蛋白质稳态遭到破坏的结果,而这通常是给定蛋白质的突变破坏其细胞折叠,导致有效降解所引起的[Cohen et al., Nature 426:905-909, 2003]。人类患有功能性疾病同样通常是蛋白质稳态遭到破坏的结果,诸如错误折叠的蛋白质累积导致蛋白质聚集[Balch等人(2008), Science 319:916-919]。

[0004] 蛋白酶体是具有多个亚基的大蛋白质复合体,其可作为蛋白酶以降解错误折叠的蛋白质。大多数蛋白酶体底物通过蛋白酶体识别的泛素部分的共价连接从而靶向进行降解[Lee等人(2010), Nature 467(7312):179-184]。与泛素链较短的蛋白质相比,泛素链较长的蛋白质往往与蛋白酶体有着更强的关联性[Lee等人(2010); Proctor et al. (2007), BMC Systems Biology 1:17]。泛素链长度在某种程度上受蛋白酶体相关去泛素化酶的调节。一种这样的哺乳动物去泛素化酶是Usp14,已证明其可作为蛋白酶体的抑制剂[Lee等人(2010)]。

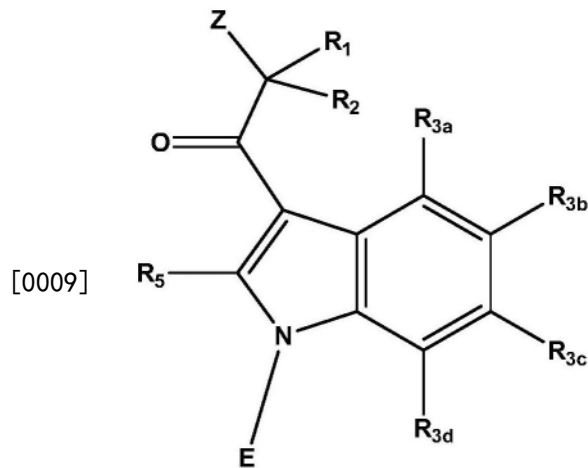
[0005] 蛋白酶体功能障碍和蛋白稳态功能障碍均与多种疾病有关,包括神经退行性疾病、代谢性疾病、炎症性疾病和癌症。在许多此类疾病和病症中,蛋白酶体降解错误折叠或异常蛋白质的能力下降,导致出现毒性蛋白质聚集体。另外,对于以蛋白酶体活性缺乏或泛素-蛋白酶体通路的其他组分的活性缺乏为特征的任何疾病,包括但不限于冯希佩尔-林道病(von Hippel-Lindau disease)、脊髓小脑性共济失调1型、安格曼综合征(Angelman syndrome)、巨轴突神经病、伴佩吉特氏骨病的包涵体肌病(inclusion body myopathy with Paget disease of bone)和额颞叶痴呆的包涵体肌病(IBMPFD)及其他蛋白酶体活性的增强具有治疗意义[Lehman, N.L., (2009), Acta Neuropathologica, 118(3), 329-347; Weihl等人, (2007), Neuromuscular Disorders, 17, 87-87]。增强蛋白酶体活性对于涉及蛋白酶体底物并有助于病理但不满足对蛋白质病的严格定义的疾病也具有治疗作用。例如,许多癌蛋白为蛋白酶体的底物,其增强癌症的能力可能通过增强蛋白酶体活性而减弱。

[0006] 因此,需要化合物和药物组合物来治疗与蛋白稳态功能障碍相关的病症和/或提供基于增强蛋白酶体活性的疗法。

### 发明内容

[0007] 本发明部分基于发现本发明的化合物可抑制Usp14。本发明涉及涵盖式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物和其药用盐、溶剂化物、包合物和前药中的任一项及其组合物、用于治疗与蛋白稳态功能障碍相关的病症的方法、用于增强蛋白酶体活性的方法以及用于治疗癌症或肿瘤的方法。

[0008] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(Ia)的化合物:



(Ia);

[0010] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0011] E选自由任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基组成的组;R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基;

[0012] Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环;

[0013] R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>和R<sub>3d</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0014] R<sub>5</sub>独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

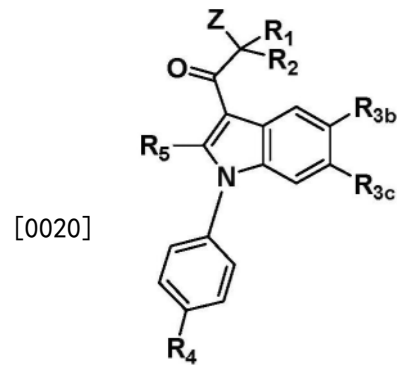
[0015] 其中任选地取代的E、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>、R<sub>3d</sub>和R<sub>5</sub>的取代基各自独立地选自自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、杂环和杂芳基；

[0016] R<sub>c</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0017] R<sub>d</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；并且

[0018] n各自独立地是0、1或2。

[0019] 在其他实施例中，本发明涉及具有式 (Ib) 的化合物：



(Ib)；

[0021] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药；其中：

[0022] Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环；

[0023] R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基；

[0024] R<sub>3b</sub>和R<sub>3c</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0025] R<sub>4</sub>选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)

$R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0026]  $R_5$ 独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

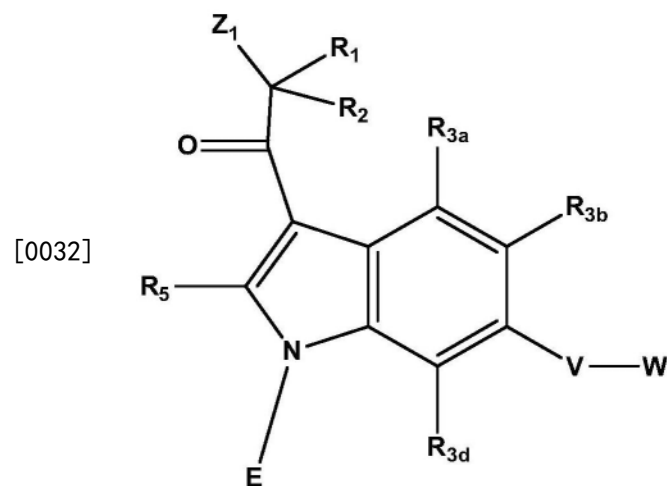
[0027] 其中任选地取代的 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组： $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基；

[0028]  $R_c$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0029]  $R_d$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；

[0030]  $n$ 各自独立地是0、1或2。

[0031] 在又一实施例中，本发明涉及具有式(II)的化合物：



[0033]

[0034] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药；其中：

[0035]  $E$ 选自由任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基组成的组； $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代

的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基；

[0036] Z<sub>1</sub>是任选地取代的N-杂环；

[0037] R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>和R<sub>3d</sub>各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0038] R<sub>5</sub>独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0039] V选自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚炔基组成的组，其各自任选地被取代；

[0040] W选自由S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>、CN、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组；

[0041] 其中任选地取代的E、Z、V、W、R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3d</sub>和R<sub>5</sub>的取代基各自独立地选自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、杂环和杂芳基；

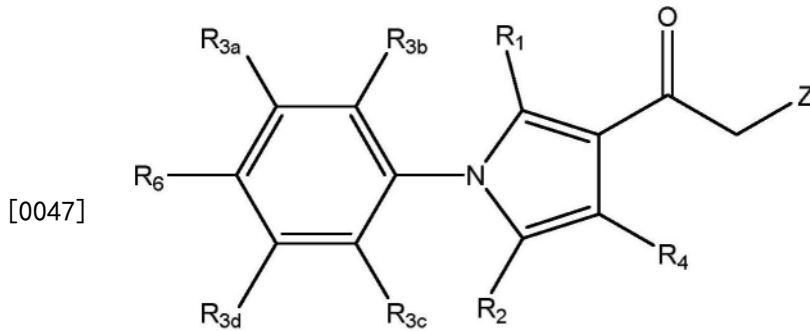
[0042] R<sub>c</sub>各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0043] R<sub>d</sub>各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；并且

[0044] n各自独立地是0、1或2；并且

[0045] p是0、1或2。

[0046] 在某些方面，本发明涉及式(III)所涵盖的化合物：



## (III);

[0048] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0049] R<sub>1</sub>选自由氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和卤代组成的组;

[0050] R<sub>2</sub>选自由以下项组成的组:任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂芳基、卤代和CN;

[0051] R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>和R<sub>3d</sub>各自独立地选自由氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、CN和卤代组成的组;

[0052] R<sub>4</sub>选自由氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤代和CN组成的组;

[0053] R<sub>6</sub>选自由氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、CN和卤代组成的组;并且

[0054] Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环;

[0055] 其中任选地取代的Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>、R<sub>3d</sub>、R<sub>4</sub>和R<sub>6</sub>的取代基各自独立地选自由以下项组成的组:C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、Si(R<sub>c</sub>)<sub>3</sub>、杂环和杂芳基;

[0056] R<sub>c</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;

[0057] R<sub>d</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基;并且

[0058] n各自独立地是0、1或2。

[0059] 在另一些实施例中,本发明涉及一种药物组合物,其包含药用载体或赋形剂以及式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0060] 在另一方面,本发明涉及一种抑制Usp14蛋白的去泛素化活性的方法,其包括使Usp14蛋白与有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前

药接触,其量足以抑制Usp14蛋白的去泛素化活性。

[0061] 在又一实施例中,本发明涉及一种增强细胞的蛋白酶体对蛋白质的降解的方法,其包括使细胞与有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药接触,其量足以增强蛋白酶体对蛋白质的降解。

[0062] 在另一些实施例中,本发明涵盖一种治疗患有与蛋白稳态功能障碍有关的病症的患者的方法,其包括向所述患者施用有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0063] 在另一方面,本发明涉及一种增强有需要的受试者的蛋白酶体功能的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0064] 在进一步的实施例中,本发明涉及一种治疗以受试者的蛋白酶体活性缺乏或泛素-蛋白酶体通路的其他组分缺乏为特征的病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0065] 在又一实施例中,本发明涵盖一种治疗有需要的受试者的癌症或肿瘤的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0066] 在又一方面,本发明是一种药物组合物,其包括:

[0067] 药用载体或赋形剂;

[0068] 制剂选自由蛋白稳态调节剂和药理分子伴侣组成的组;和

[0069] 式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(III)、(IIIa)、

[0070] (IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)中的任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

## 具体实施方式

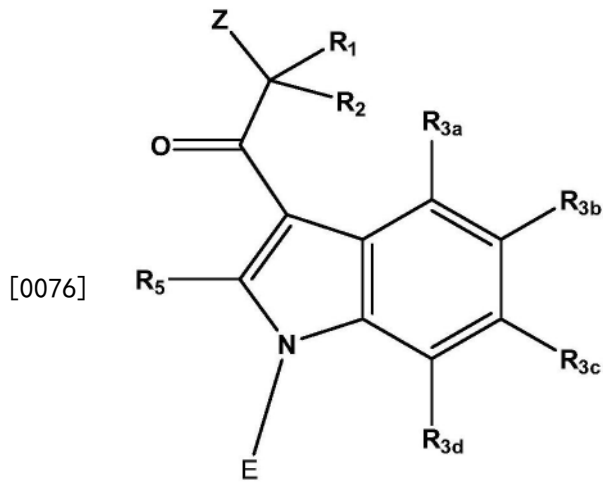
[0071] 下面描述本发明的优选实施例。

[0072] 如本文所用,除非另有说明,词语“一”和“一个”旨在包括一个或多个。例如,术语“一个细胞”既涵盖单个细胞又涵盖两个或更多个细胞的组合。

[0073] 式(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)的化合物

[0074] 在一些实施例中,本发明涵盖(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其药物组合物,其在治疗与蛋白稳态功能障碍有关的病症中的使用方法,增强蛋白酶体活性的方法和治疗癌症或肿瘤的方法。

[0075] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(Ia)的化合物:



(Ia);

[0077] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0078] E选自由任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基组成的组;

[0079]  $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基;

[0080] Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环;

[0081]  $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0082]  $R_5$ 独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0083] 其中任选地取代的E、Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组: $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基;

[0084]  $R_c$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;

[0085]  $R_d$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代

的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；并且

[0086] n各自独立地是0、1或2。

[0087] 在某些方面，化合物具有式 (Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中R<sub>5</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一些实施例中，R<sub>5</sub>是甲基或乙基。在其他实施例中，R<sub>5</sub>是甲基。

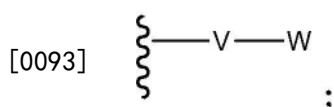
[0088] 在另一些实施例中，化合物具有式 (Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自氢和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基。在一些实施例中，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自是氢。

[0089] 在其他实施例中，化合物具有式 (Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中E是任选地取代的杂芳基。

[0090] 在进一步的实施例中，化合物具有式 (Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中E是任选地取代的芳基。在一些实施例中，E是任选地取代的苯基。在又一些实施例中，E是对位取代的苯基，其中该苯基任选地被进一步取代。在另一些方面，E是未取代的苯基。在一些实施例中，E是被一个或多个R<sub>4</sub>取代的苯基，其中R<sub>4</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；在另一些方面，R<sub>4</sub>选自自由以下项组成的组：氢、卤代、N<sub>3</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NO<sub>2</sub>和NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>。在其他实施例中，R<sub>4</sub>选自自由以下项组成的组：卤代、N<sub>3</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NO<sub>2</sub>和NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>。在其他实施例中，E是在对位上被R<sub>4</sub>取代的苯基，其中R<sub>4</sub>选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在另一些方面，R<sub>4</sub>选自自由以下项组成的组：氢、卤代、N<sub>3</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NO<sub>2</sub>和NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>。在其他实施例中，R<sub>4</sub>选自自由以下项组成的组：卤代、N<sub>3</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NO<sub>2</sub>和NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>。

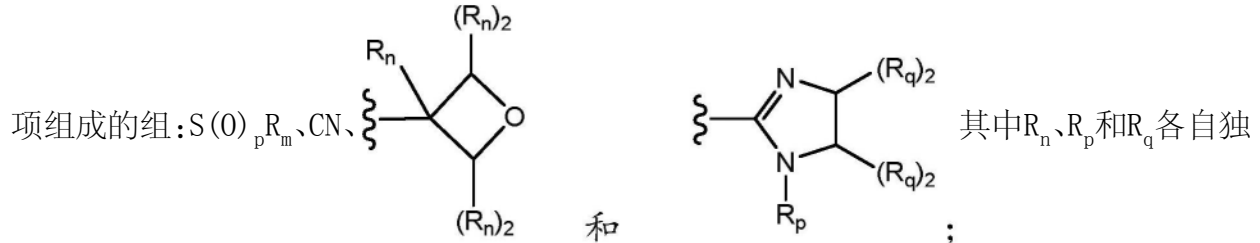
[0091] 在另一些实施例中，化合物具有式 (Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>和R<sub>3d</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、卤代、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C(O)OR<sub>c</sub>、C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>和OR<sub>c</sub>。在一些方面，R<sub>3a</sub>和R<sub>3d</sub>各自是氢。

[0092] 在另一些方面，化合物具有式 (Ia)，其中R<sub>3c</sub>是：



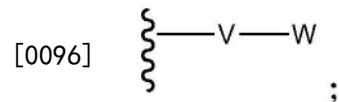
[0094] 其中V选自自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚炔基组成的组，其各自任选地被取

代;W选自由S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>、CN、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组;R<sub>m</sub>选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;并且p是0、1或2。在一些实施例中,V是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基。在其他方面,V是任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。在本发明的进一步方面,W选自由以下



立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在一些实施例中,R<sub>p</sub>选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

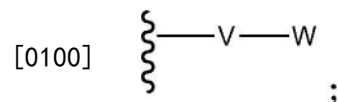
[0095] 在一些方面,化合物具有式(Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>3c</sub>是:



[0097] 其中W是S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>。在某些实施例中,W是S(O)<sub>2</sub>R<sub>m</sub>或SR<sub>m</sub>,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

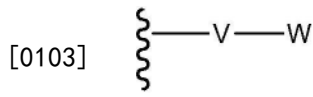
[0098] 在其他方面,W是CN。在某些实施例中,W是CN,并且V是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在另一些实施例中,W是CN,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在又一些实施例中,W是CN,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。

[0099] 在进一步的实施例中,化合物具有式(Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>3c</sub>是:

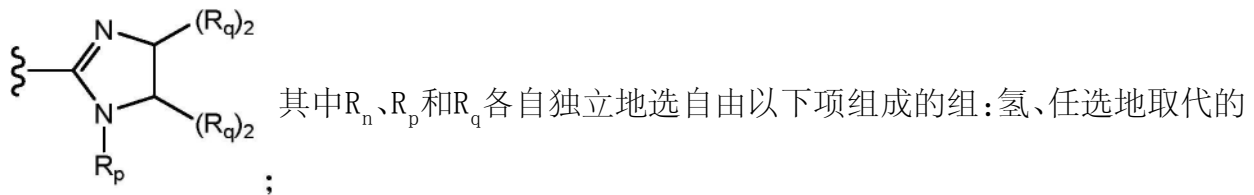


[0101] 其中W是任选地取代的杂芳基。在某些实施例中,W是任选地取代的杂芳基,并且V是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在另一些实施例中,W是任选地取代的杂芳基,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在又一些实施例中,W是任选地取代的杂芳基,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。

[0102] 在另一些方面,化合物具有式(Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>3c</sub>是:

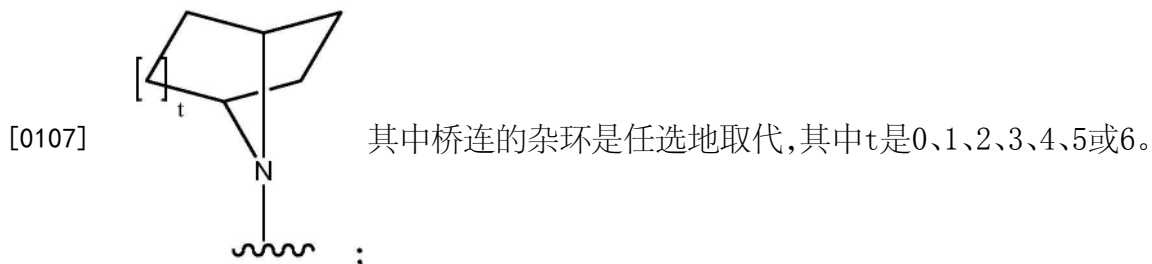


[0104] 其中W是任选地取代的杂环。

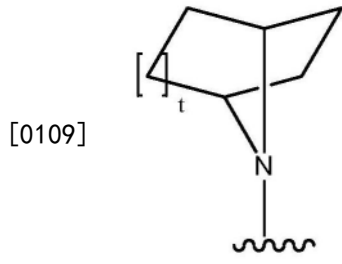


$C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在另一些实施例中, $R_n$ 、 $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在一些实施例中, $R_p$ 选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。在某些实施例中, $V$ 是 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在另一些实施例中, $V$ 是 $C_2$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在又一些实施例中, $V$ 是 $C_2$ - $C_4$ 亚烷基。

[0106] 在另一些实施例中, 化合物具有式 (Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。在另一些方面,Z是任选地取代的6至9元桥连N-杂环。在又一些实施例中,Z是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。在其他方面,Z是任选地取代的7元桥连N-杂环或任选地取代的8元桥连N-杂环。在某些实施例中,Z是:



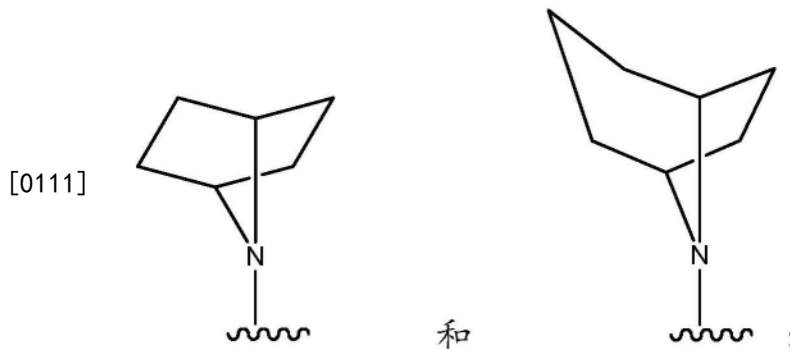
[0108] 在一些实施例中,Z是:



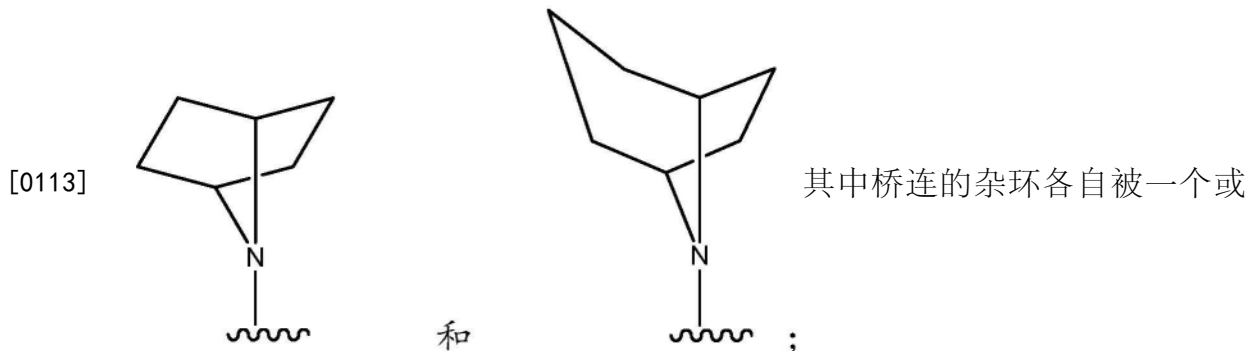
其中桥连的杂环被一个或多个 $R_6$ 任选地取代,其中 $R_6$ 各自独立地

选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基,和其中 $t$ 是0、1、2、3、4、5或6。在另一些实施例中, $t$ 是1、2、3或4。在又一些实施例中, $t$ 是1、2或3。

[0110] 在一些实施例中, $Z$ 选自由以下项组成的组:

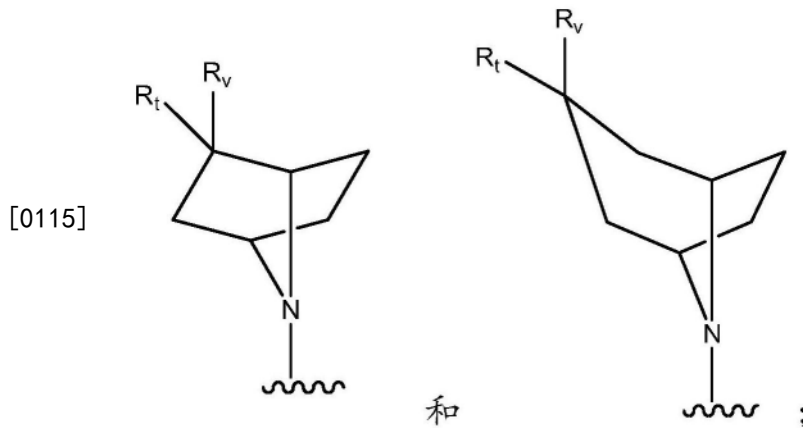


[0112] 在一些实施例中, $Z$ 选自由以下项组成的组:



多个 $R_6$ 任选地取代,其中 $R_6$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。

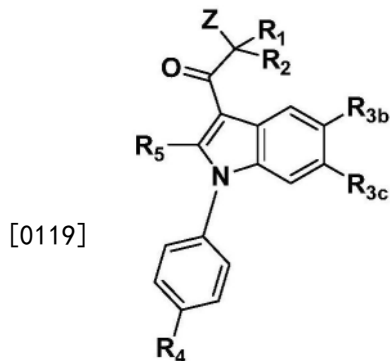
[0114] 在进一步的实施例中, $Z$ 选自由以下项组成的组:



[0116] 其中 $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;以及 $R_v$ 选自由氢和任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基组成的组。在其他方面, $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;以及 $R_v$ 选自由氢、 $OR_c$ 和任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基组成的组。在又一些实施例中, $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OR_c$ 或氢。在进一步的实施例中, $R_t$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基和 $OR_c$ 组成的组;以及 $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OR_c$ 或氢。在另一些实施例中, $R_t$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基和 $OH$ 组成的组;以及 $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OH$ 或氢。

[0117] 在另一些实施例中,化合物具有式(Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中任选地取代的 $E$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组: $C_1-C_4$ 烷基、卤代、 $OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_nR_c$ 、杂环基和杂芳基。

[0118] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(Ib)的化合物:



(Ib);

[0120] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0121] Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环；

[0122]  $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基；

[0123]  $R_{3b}$ 和 $R_{3c}$ 各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0124]  $R_4$ 选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0125]  $R_5$ 独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0126] 其中任选地取代的Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自自由以下项组成的组： $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基；

[0127]  $R_c$ 各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0128]  $R_d$ 各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；

[0129] n各自独立地是0、1或2。

[0130] 在另一些实施例中，化合物具有式(Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中任选地取代的E、Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自自由以下项组成的组： $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)$

$OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基；

[0131]  $R_c$ 各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0132]  $R_d$ 各自独立地选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；并且

[0133]  $n$ 各自独立地是0、1或2。

[0134] 在另一些实施例中，化合物具有式 (Ia)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢和任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。在一些实施例中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自是氢。

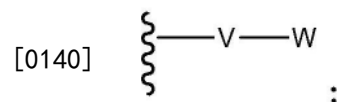
[0135] 在另一些方面， $R_4$ 选自自由以下项组成的组：氢、卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 。在其他实施例中， $R_4$ 选自自由卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 组成的组。在一些实施例中， $R_4$ 是卤代，诸如Cl。

[0136] 在某些实施例中，化合物具有式 (Ib) 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_5$ 是任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在另一些实施例中， $R_5$ 是甲基或乙基。在其他实施例中， $R_5$ 是甲基。

[0137] 在另一些实施例中，化合物具有式 (Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3b}$ 是氢。

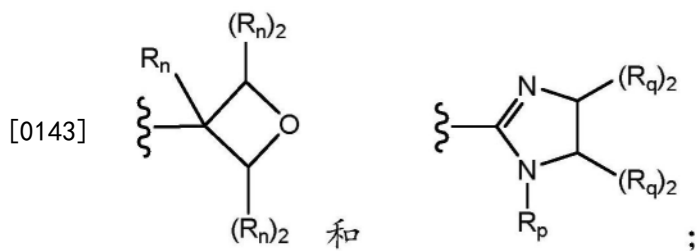
[0138] 在其他实施例中，化合物具有式 (Ib)，其中 $R_{3c}$ 选自自由以下项组成的组：氢、卤代、 $NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_cNR_dC(O)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 和 $OR_c$ 。在其他实施例中， $R_{3c}$ 选自自由任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基和任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基组成的组。

[0139] 在又一些实施例中，化合物具有式 (Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3c}$ 是：



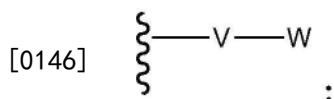
[0141] 其中V选自自由 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基、 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基、 $C_2$ - $C_6$ 亚炔基组成的组，其各自任选地被取代；W选自自由 $S(O)_pR_m$ 、 $CN$ 、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组； $R_m$ 选自自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；并且p是0、1或2。在一些实施例中，V是任选地取代的 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基。在其他方面，V是任选地取代的 $C_2$ - $C_4$ 亚烷基。

[0142] 在本发明的进一步方面，W选自自由以下项组成的组： $S(O)_pR_m$ 、 $CN$ 、



[0144] 其中 $R_n$ 、 $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在一些实施例中， $R_p$ 选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

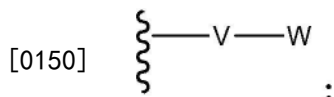
[0145] 在一些方面，化合物具有式 (Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3c}$ 是：



[0147] 其中 $W$ 是 $S(O)_pR_m$ 。在另一些方面， $W$ 是 $S(O)_2R_m$ 或 $SR_m$ ，其中 $R_m$ 是任选地取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或任选地取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基。

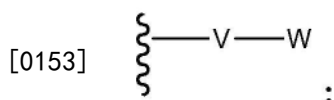
[0148] 在其他方面， $W$ 是 $CN$ 。在某些实施例中， $W$ 是 $CN$ ，并且 $V$ 是 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在另一些实施例中， $W$ 是 $CN$ ，并且 $V$ 是 $C_2$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在又一些实施例中， $W$ 是 $CN$ ，并且 $V$ 是 $C_2$ - $C_4$ 亚烷基。

[0149] 在进一步的实施例中，化合物具有式 (Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3c}$ 是



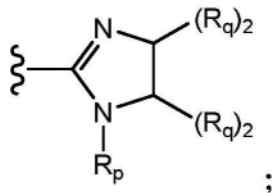
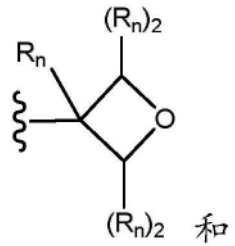
[0151] 其中 $W$ 是任选地取代的杂芳基。在某些实施例中， $W$ 是任选地取代的杂芳基，并且 $V$ 是 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在另一些实施例中， $V$ 是 $C_2$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在又一些实施例中， $V$ 是 $C_2$ - $C_4$ 亚烷基。

[0152] 在另一些方面，化合物具有式 (Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3c}$ 是：



[0154] 其中 $W$ 是任选地取代的杂环。

[0155] 在另一些实施例中, W 选自由以下项组成的组:



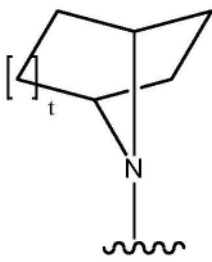
其中 $R_n$ 、 $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的

$C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在另一些实施例中, $R_n$ 、 $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在一些实施例中, $R_p$ 选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。在某些实施例中, $V$ 是 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在另一些实施例中, $V$ 是 $C_2$ - $C_6$ 亚烷基或 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基。在又一些实施例中, $V$ 是 $C_2$ - $C_4$ 亚烷基。

[0156] 在进一步的实施例中, 化合物具有式 (Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中, $R_4$ 选自由以下项组成的组: 氢、卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 。在另一些方面, $R_4$ 选自由以下项组成的组: 卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 。在另一些方面, $R_4$ 是氯。

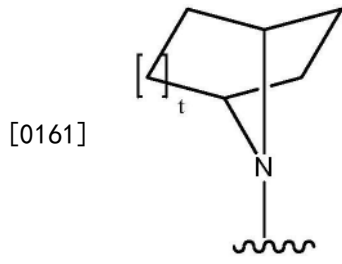
[0157] 在其他实施例中, 化合物具有式 (Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中 $Z$ 是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。在一些方面, $Z$ 是任选地取代的6至9元桥连N-杂环。在另一些实施例中, $Z$ 是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。在进一步的实施例中, $Z$ 是任选地取代的7元桥连N-杂环或任选地取代的8元桥连N-杂环。

[0158] 在某些实施例中, $Z$ 是:



[0159] 其中桥连的杂环是任选地取代, 其中 $t$ 是0、1、2、3、4、5或6。

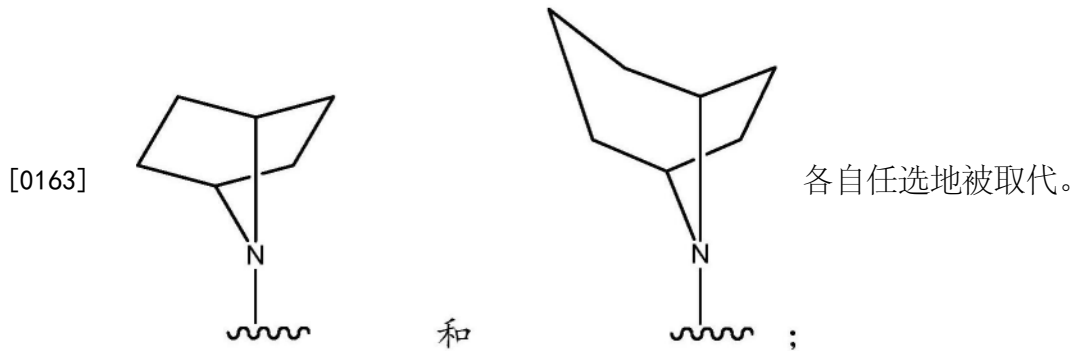
[0160] 在一些实施例中, $Z$ 是:



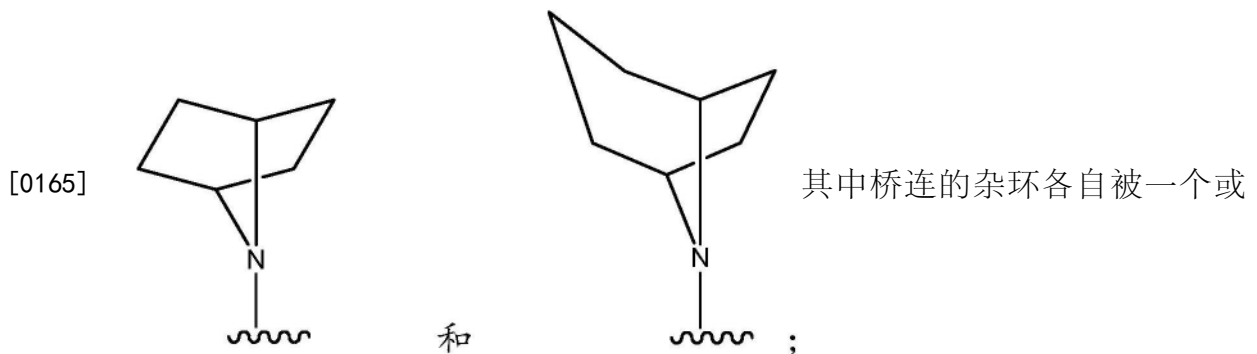
其中桥连的杂环被一个或多个 $R_6$ 任选地取代,其中 $R_6$ 各自独立地

选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基,和其中 $t$ 是0、1、2、3、4、5或6。在另一些实施例中, $t$ 是1、2、3或4。在又一些实施例中, $t$ 是1、2或3。

[0162] 在一些实施例中, $Z$ 选自由以下项组成的组:

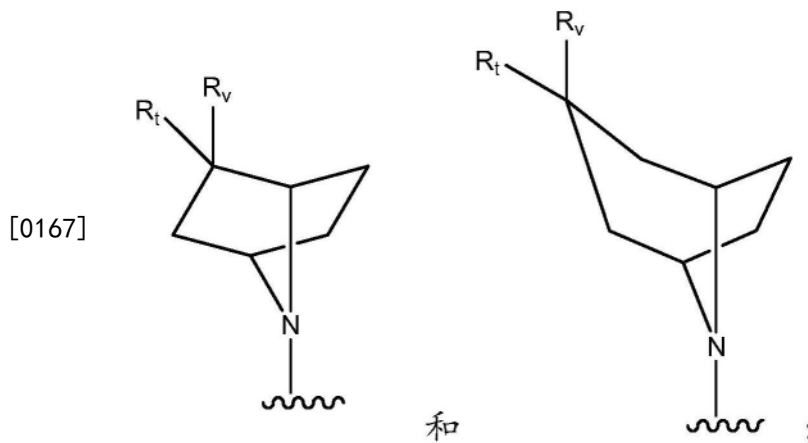


[0164] 在一些实施例中, $Z$ 选自由以下项组成的组:



多个 $R_6$ 任选地取代,其中 $R_6$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。

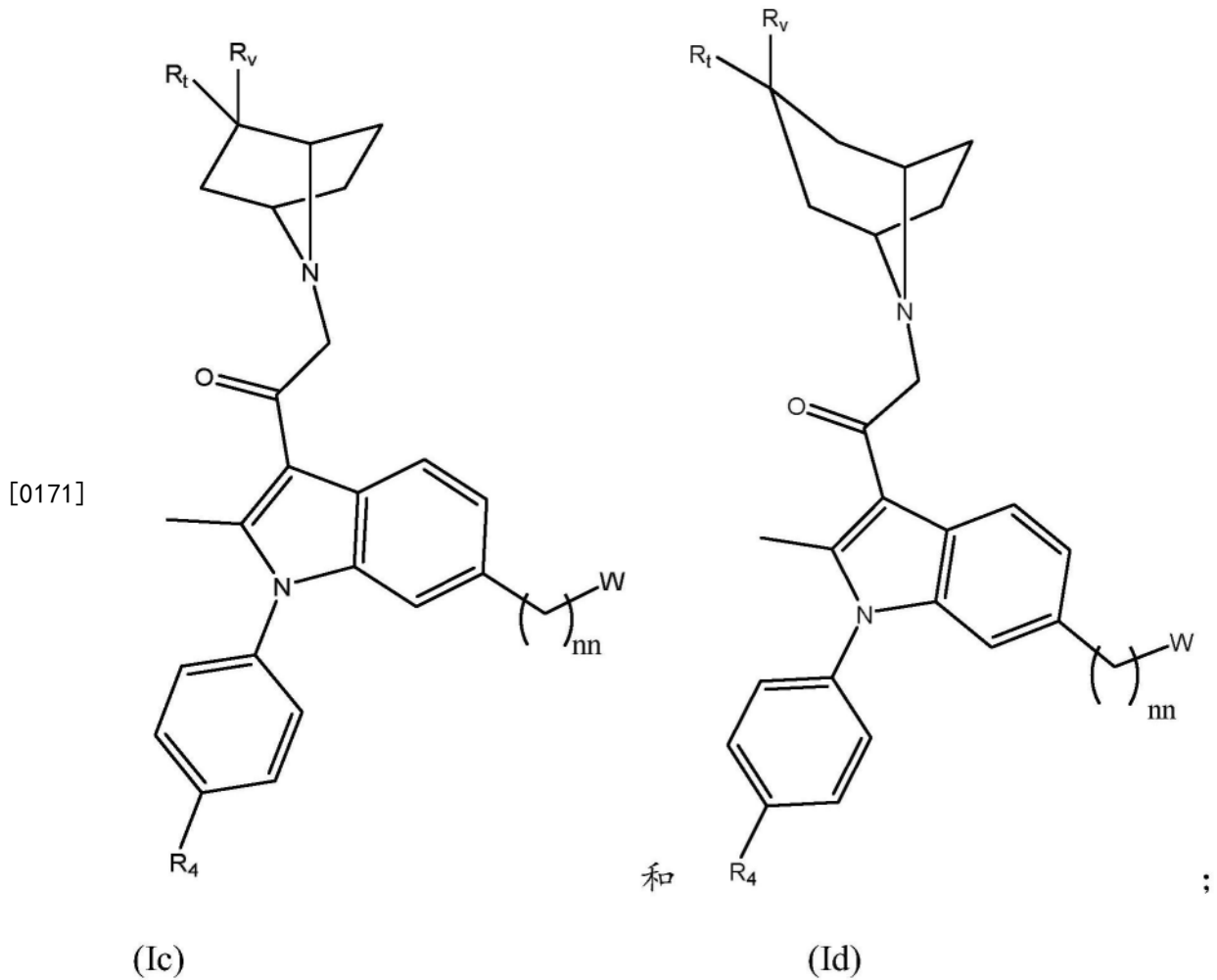
[0166] 在进一步的实施例中, $Z$ 选自由以下项组成的组:



[0168] 其中 $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;以及 $R_v$ 选自由氢和任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基组成的组。在其他方面, $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;以及 $R_v$ 选自由氢、 $OR_c$ 和任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基组成的组。在又一些实施例中, $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OR_c$ 或氢。在进一步的实施例中, $R_t$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基和 $OR_c$ 组成的组;以及 $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OR_c$ 或氢。在另一些实施例中, $R_t$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基和 $OH$ 组成的组;以及 $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OH$ 或氢。

[0169] 在另一些实施例中,化合物具有式(Ib)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中任选地取代的 $E$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 、 $R_4$ 、和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组: $C_1-C_4$ 烷基、卤代、 $OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_nR_c$ 、杂环基和杂芳基。

[0170] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(Ic)或式(Id)的化合物:



[0172] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药；

[0173] 其中：

[0174] R<sub>t</sub>选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0175] R<sub>v</sub>选自由氢和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基组成的组；

[0176] R<sub>4</sub>选自由以下项组成的组：卤代、N<sub>3</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NO<sub>2</sub>和NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>；

[0177] W选自由S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>、CN、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组；

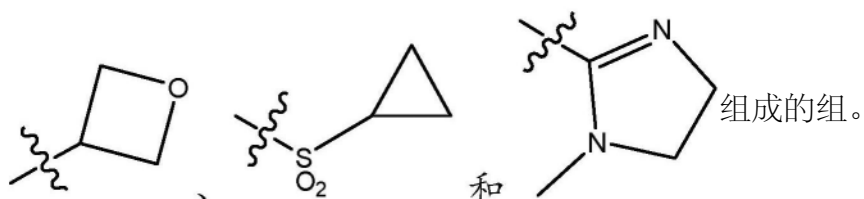
[0178] *mn*是1、2或3；和

[0179] *p*是0、1或2。

[0180] 在一些实施例中，本发明涉及具有式(Ic)或式(Id)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中R<sub>t</sub>和R<sub>v</sub>独立地选自由氢、羟基、-OCH<sub>3</sub>和-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>组成的组。

[0181] 在一些实施例中，本发明涉及具有式(Ic)或式(Id)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中R<sub>4</sub>是氯。

[0182] 在一些实施例中,本发明涉及具有式 (Ic) 或式 (Id) 的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W选自由 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、

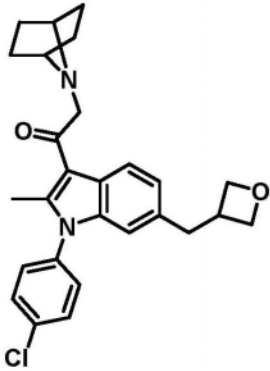
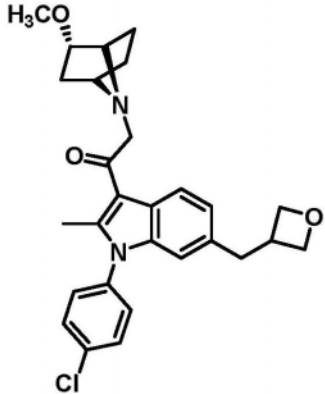
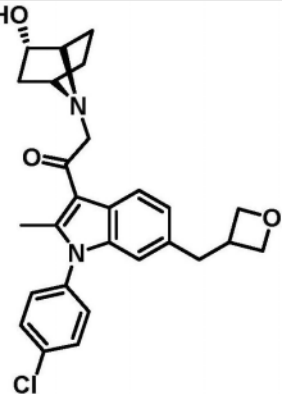
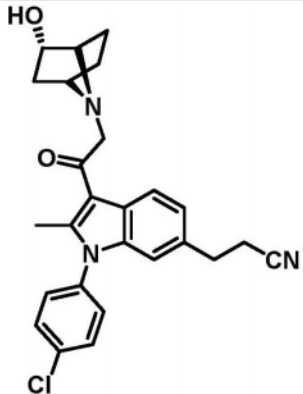
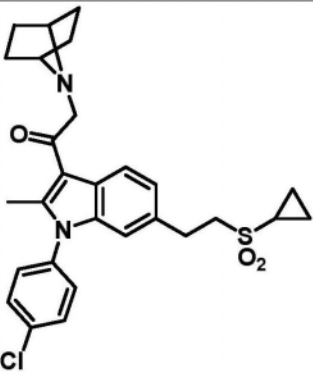
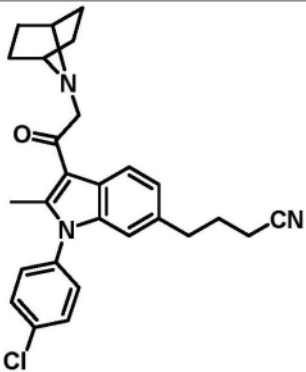


[0183] 在一些实施例中,化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药选自下表1所示的组:

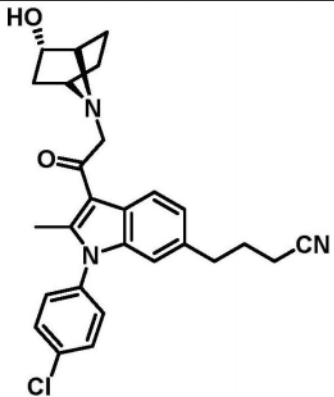
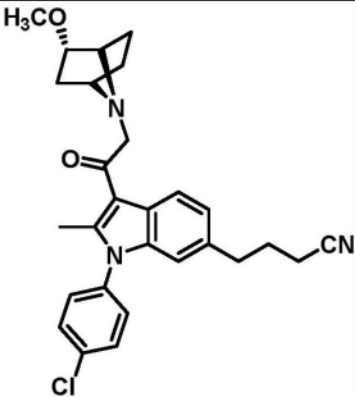
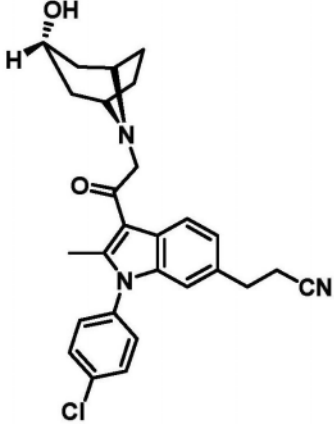
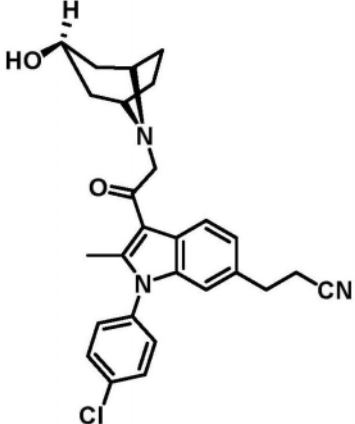
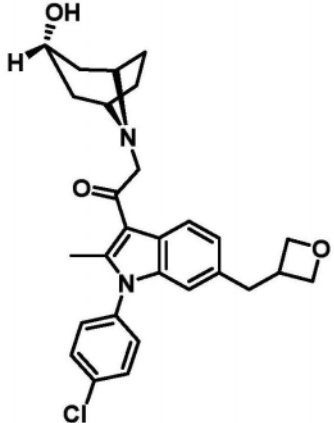
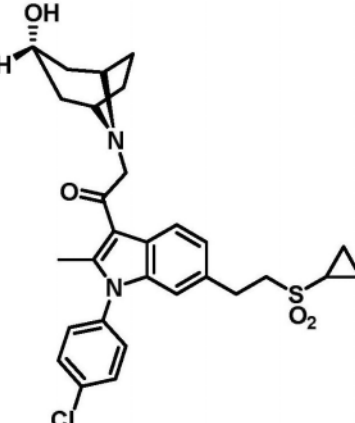
[0184] 表1.

化合物编号	结构	化合物编号	结构
1A		2A	
3A		4A	
5A		6A	
8A		10A	

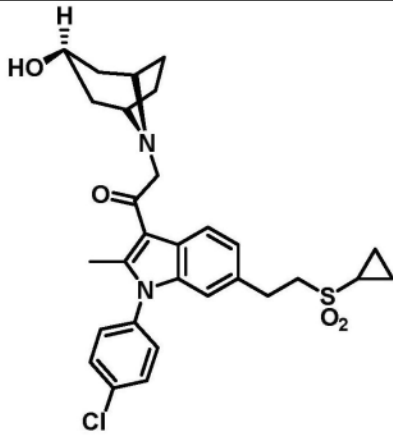
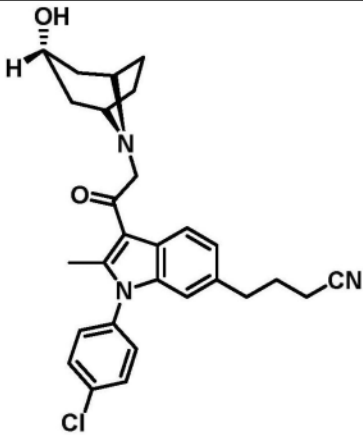
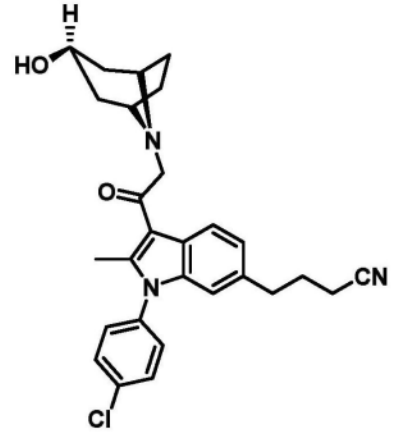
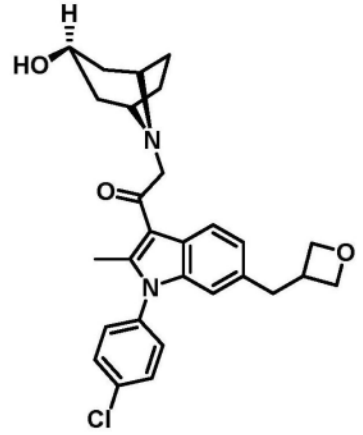
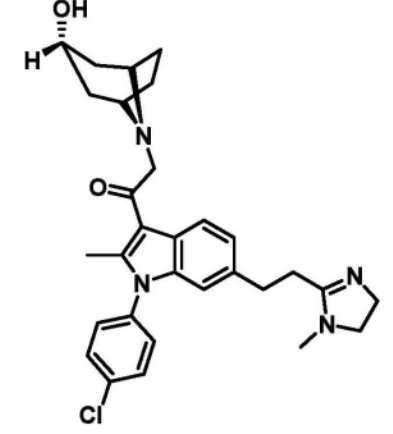
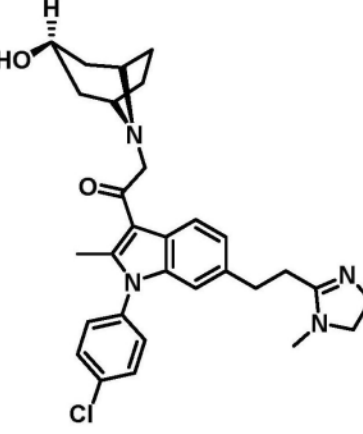
[0185]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
11A		12A	
13A		15A	
16A		17A	

[0186]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
18A		19A	
20A		21A	
22A		23A	

[0187]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
24A		25A	
26A		27A	
28A		29A	

[0188]

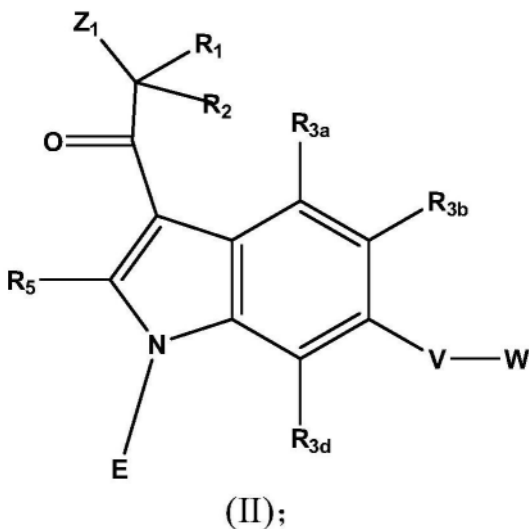
[0189]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
30A		31A	
32A		33A	

[0190] 式(II)、(IIa)、(IIb)和(IIc)的化合物

[0191] 在本发明的进一步实施例中,化合物具有式(II):

[0192]



[0193] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0194] E选自由任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基组成的组;

[0195] R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>

环烯基；

[0196]  $Z_1$ 是任选地取代的N-杂环；

[0197]  $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0198]  $R_5$ 独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；

[0199] V选自由 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基、 $C_2$ - $C_6$ 亚烯基、 $C_2$ - $C_6$ 亚炔基组成的组，其各自任选地被取代；

[0200] W选自由 $S(O)_pR_m$ 、 $CN$ 、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组；

[0201] 其中任选地取代的E、Z、V、W、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3d}$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的组： $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基；

[0202]  $R_c$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0203]  $R_d$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；

[0204]  $R_c$ 选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0205] n各自独立地是0、1或2；并且

[0206] p是0、1或2。

[0207] 在另一些实施例中，化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自氢和任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基。在其他实施例中， $R_1$ 和 $R_2$ 各自是氢。

[0208] 在进一步的实施例中，化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_5$ 是任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在另一些实施例中， $R_5$ 是甲基或乙基。在其他实施例中， $R_5$ 是甲基。

[0209] 在另一些方面,化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是任选地取代的苯基。在一些实施例中,E是对位取代的苯基,其中该苯基任选地被进一步取代。在另一些实施例中,E是对位取代的苯基,其中该苯基未被进一步取代。在另一些方面,E是未取代的苯基。

[0210] 在一些实施例中,E是被一个或多个 $R_4$ 取代的苯基,其中 $R_4$ 各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0211] 在另一些方面, $R_4$ 选自自由以下项组成的组:氢、卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 。在其他实施例中, $R_4$ 选自自由以下项组成的组:卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 。

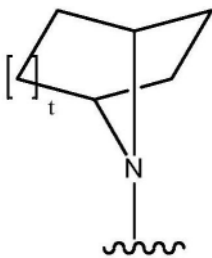
[0212] 在其他实施例中,E是在对位被 $R_4$ 取代的苯基,其中 $R_4$ 选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。

[0213] 在另一些方面, $R_4$ 选自自由以下项组成的组:氢、卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 。在其他实施例中, $R_4$ 选自自由以下项组成的组:卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 。

[0214] 在另一些实施例中,化合物具有式(II),其中 $Z_1$ 是任选地取代的5至12元N-杂环。在其他实施例中, $Z_1$ 是任选地取代的5至7元N-杂环。在进一步的实施例中, $Z_1$ 选自自由任选地取代的1-吡咯烷基和任选地取代的1-哌啶基组成的组。

[0215] 在进一步的实施例中,化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $Z_1$ 是任选地取代的6至12元桥连N-杂环。在又一些实施例中, $Z_1$ 是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。在进一步的实施例中, $Z_1$ 是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。

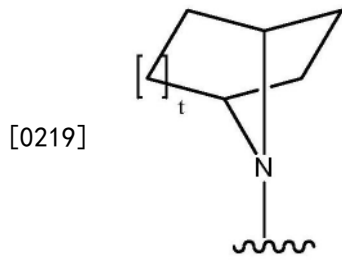
[0216] 在某些实施例中, $Z_1$ 是:



[0217]

其中桥连的杂环是任选地取代,其中t是0、1、2、3、4、5或6。

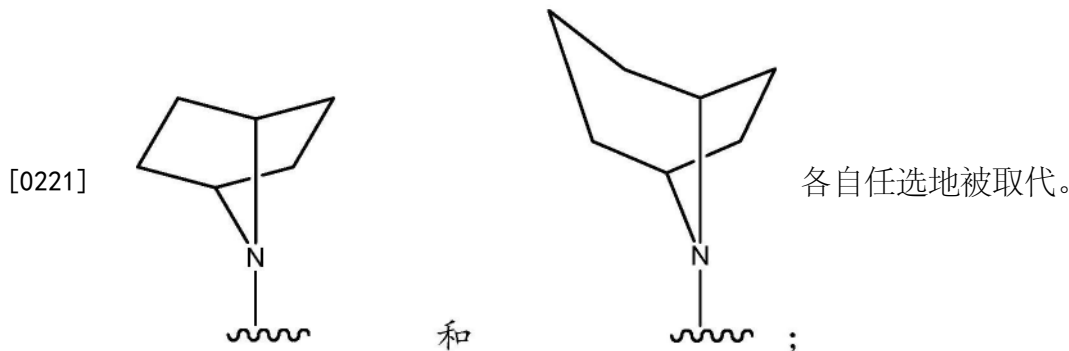
[0218] 在一些实施例中, $Z_1$ 是:



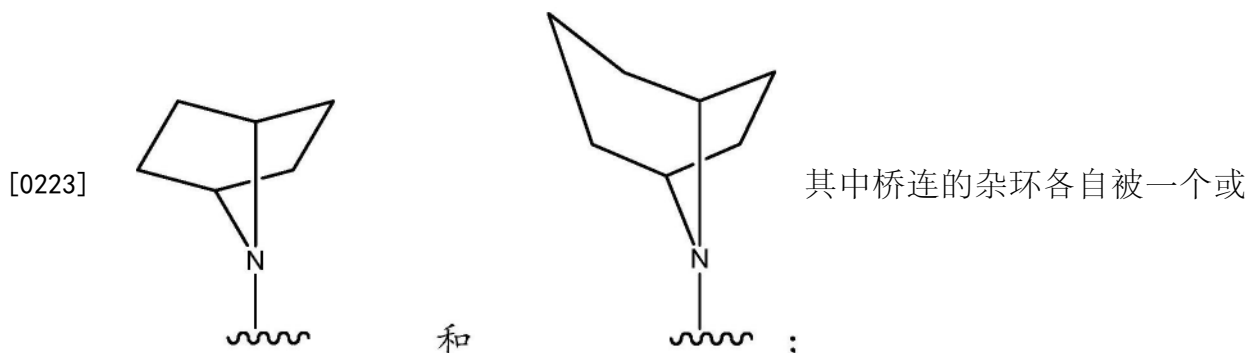
其中桥连的杂环被一个或多个 $R_6$ 任选地取代,其中 $R_6$ 各自独立地

选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基,和其中 $t$ 是0、1、2、3、4、5或6。在另一些实施例中, $t$ 是1、2、3或4。在又一些实施例中, $t$ 是1、2或3。

[0220] 在一些实施例中, $Z_1$ 选自由以下项组成的组:

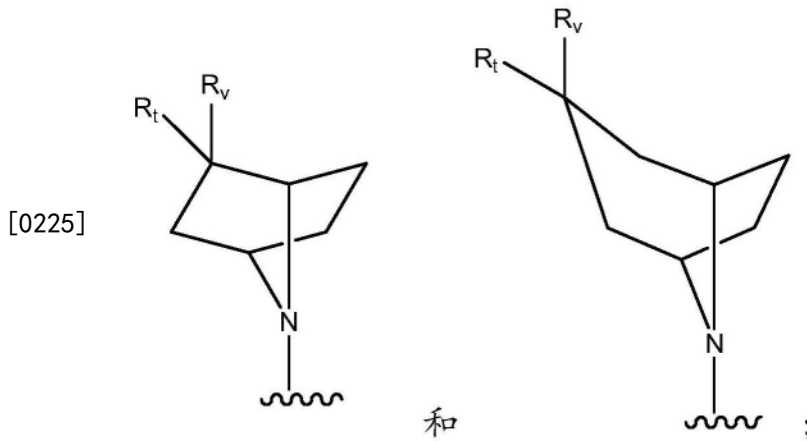


[0222] 在一些实施例中, $Z$ 选自由以下项组成的组:



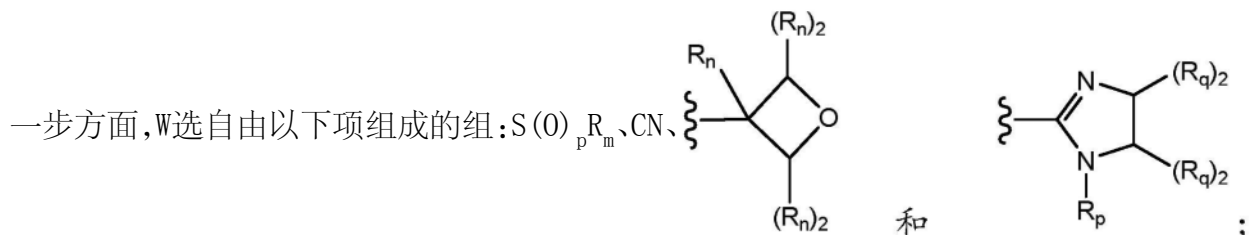
多个 $R_6$ 任选地取代,其中 $R_6$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。

[0224] 在进一步的实施例中, $Z_1$ 选自由以下项组成的组:



[0226] 其中 $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;以及 $R_v$ 选自由氢和任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基组成的组。在其他方面, $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;以及 $R_v$ 选自由氢、 $OR_c$ 和任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基组成的组。在又一些实施例中, $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OR_c$ 或氢。在进一步的实施例中, $R_t$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基和 $OR_c$ 组成的组;以及 $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OR_c$ 或氢。在另一些实施例中, $R_t$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基和 $OH$ 组成的组;以及 $R_v$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OH$ 或氢。

[0227] 在一些实施例中,化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $V$ 是任选地取代的 $C_1-C_6$ 亚烷基。在其他方面, $V$ 是任选地取代的 $C_2-C_4$ 亚烷基。在本发明的进



其中 $R_n$ 、 $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在一些实施例中, $R_p$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选

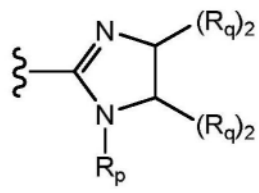
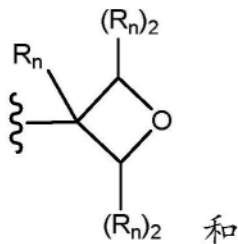
地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

[0228] 在一些方面,化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>,例如,W是S(O)<sub>2</sub>R<sub>m</sub>或SR<sub>m</sub>,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0229] 在其他方面,W是CN。在某些实施例中,W是CN,并且V是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在另一些实施例中,W是CN,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在又一些实施例中,W是CN,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。

[0230] 在进一步的实施例中,化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂芳基。在某些实施例中,V是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。

[0231] 在另一些方面,化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂环。在另一些实施例中,W选自自由以下项组成的组:



其中R<sub>n</sub>、R<sub>p</sub>和R<sub>q</sub>各自独立地选自自由以下项组成的

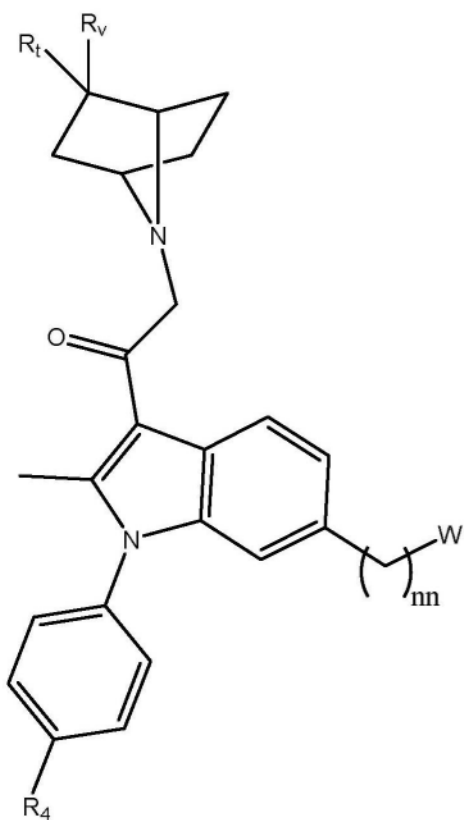
组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在另一些实施例中,R<sub>n</sub>、R<sub>p</sub>和R<sub>q</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、C(O)OR<sub>c</sub>、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。在一些实施例中,R<sub>p</sub>选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。在某些实施例中,W是杂环,并且V是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在另一些实施例中,W是杂环,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基。在又一些实施例中,W是杂环,并且V是C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。

[0232] 应当理解,本文描述的具体实施例可以与本文描述的其他具体实施例结合使用。例如,对于式(Ia)的化合物,Z在某些实施例中被描述为任选地取代的7元桥连N-杂环,E在某些实施例中被描述为任选地取代的苯基,R<sub>5</sub>在一些实施例中被描述为甲基。因此,应当理解,本发明特别地涵盖式(Ia)的化合物,其中Z是任选地取代的7元桥连N-杂环,E是任选地取代的苯基,R<sub>5</sub>是甲基。

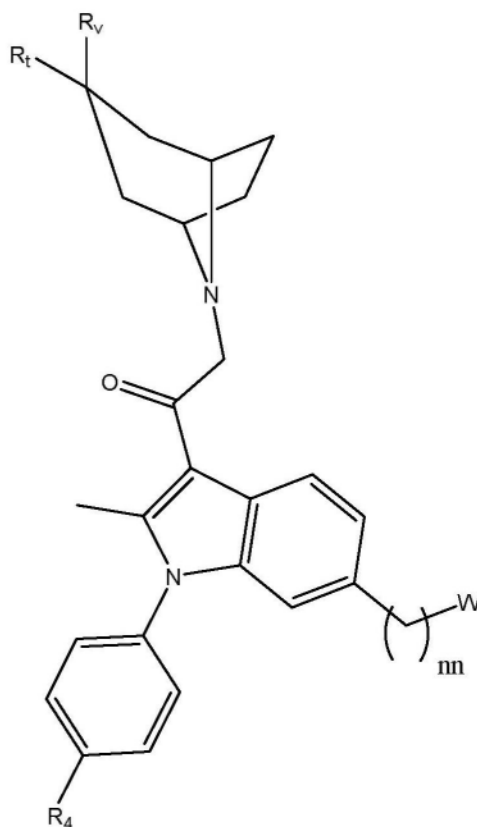
[0233] 在另一些实施例中,化合物具有式(II)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中任选地取代的E、Z、V、W、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3d</sub>和R<sub>5</sub>的取代基各自独立地选自自由以下项组成的组:C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代、OR<sub>c</sub>、CN、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、杂环基和杂芳基。

[0234] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物:

[0235]

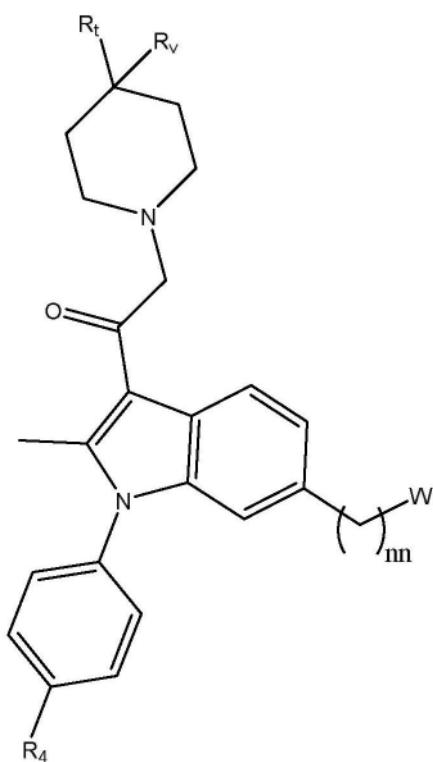


(IIa)



(IIb)

[0236]



(IIc)

[0237] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中:

[0238]  $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0239]  $R_v$ 选自由氢和任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基组成的组;

[0240]  $R_4$ 选自由以下项组成的组:卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ ;

[0241]  $W$ 选自由 $S(O)_pR_m$ 、 $CN$ 、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组;

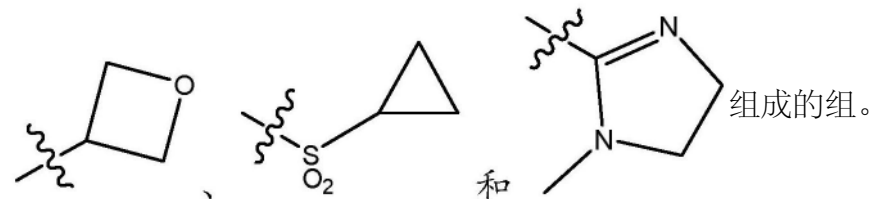
[0242]  $mn$ 是1、2或3;和

[0243]  $p$ 是0、1或2。

[0244] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_t$ 和 $R_v$ 独立地选自由氢、羟基、 $-OCH_3$ 和 $-C(CH_3)_3$ 组成的组。

[0245] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是氯。

[0246] 在一些实施例中,本发明涉及具有式(IIa)、式(IIb)或式(IIc)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $W$ 选自由 $-SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、

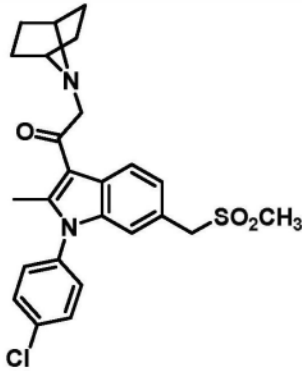
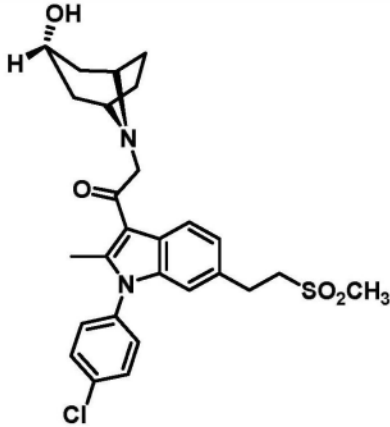
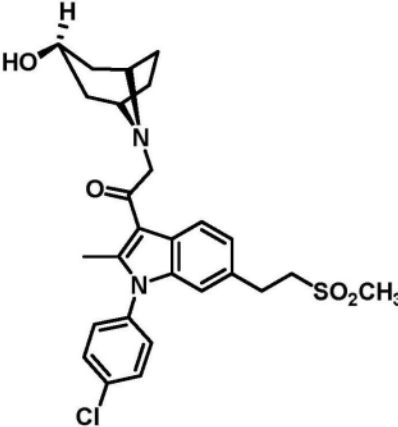
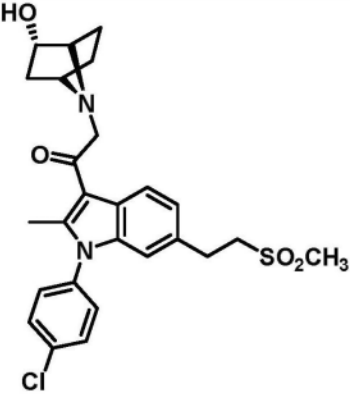
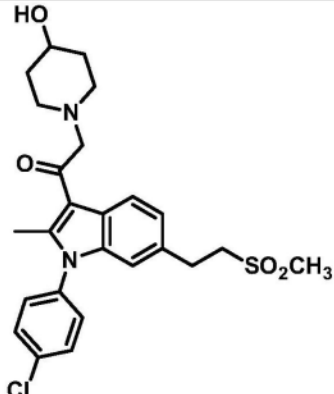
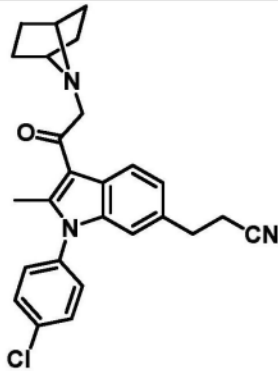


[0247] 本发明另外涵盖下表2所示的化合物:

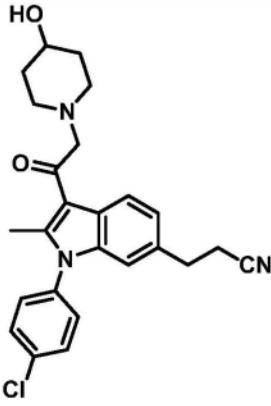
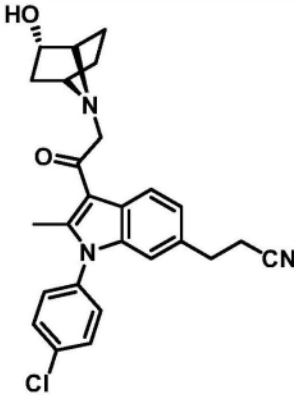
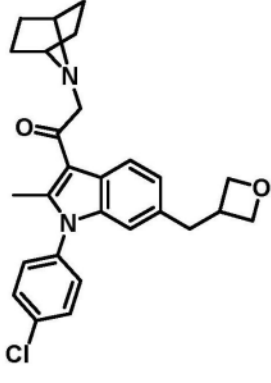
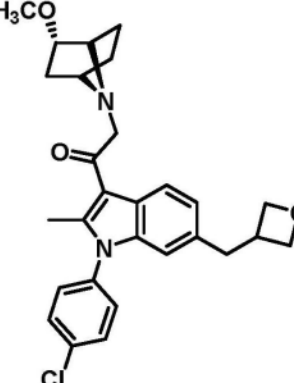
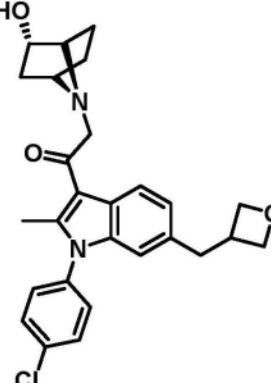
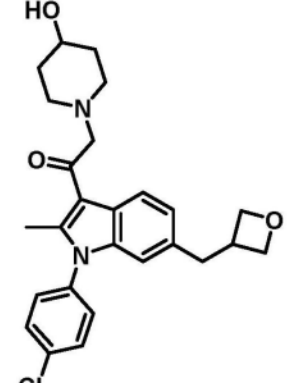
[0248] 表2.

[0249]

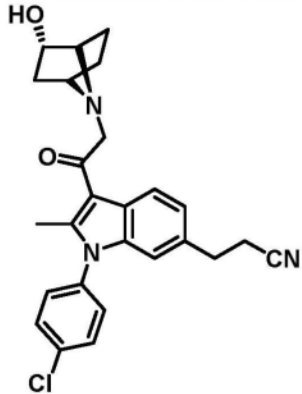
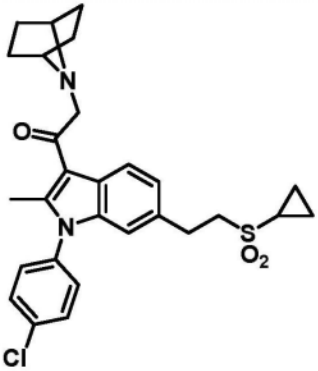
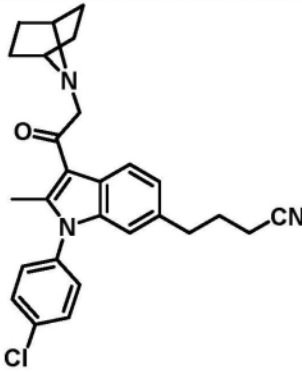
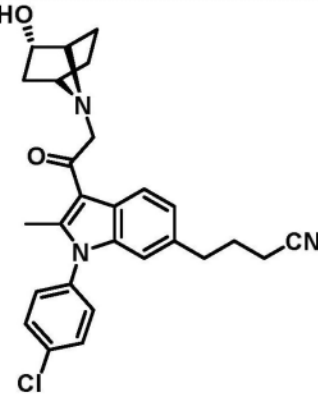
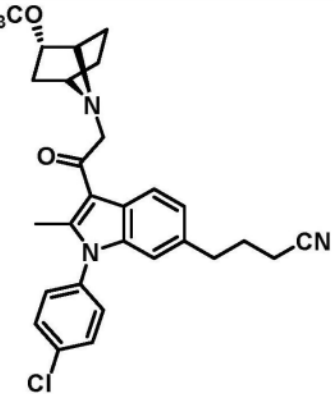
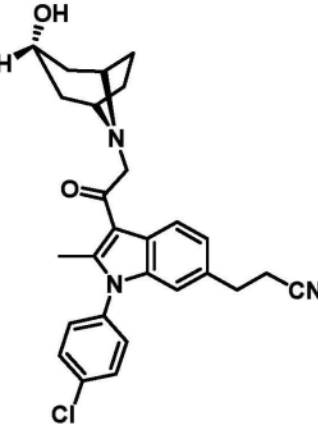
化合物编号	结构	化合物编号	结构
1A		2A	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
3A		4A	
5A		6A	
7A		8A	

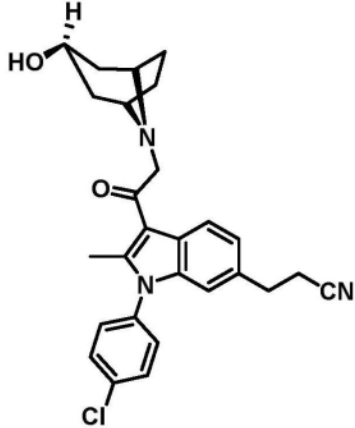
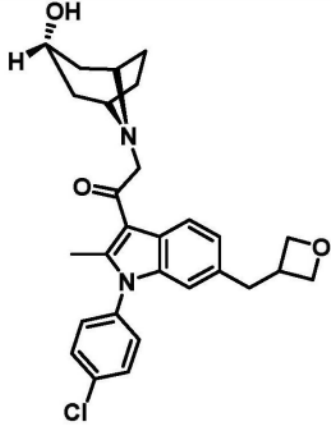
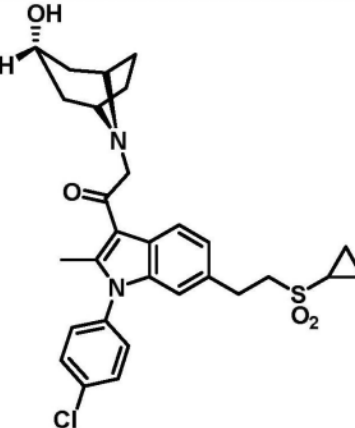
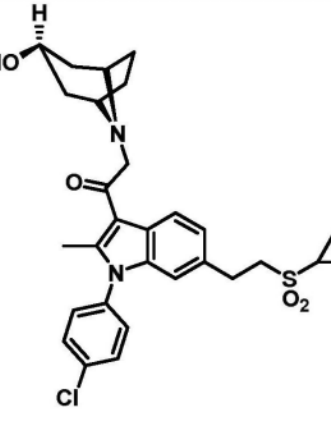
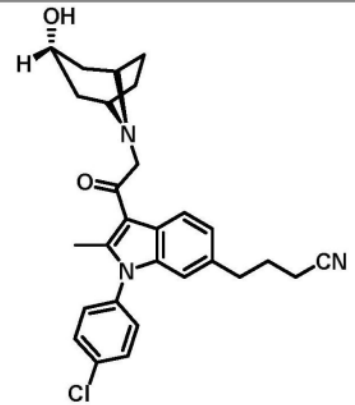
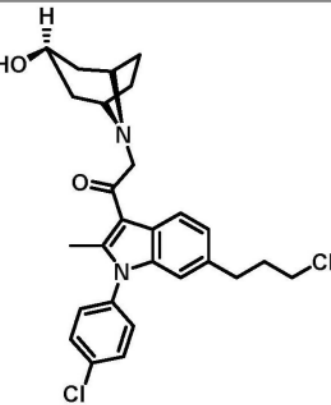
[0250]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
9A		10A	
11A		12A	
13A		14A	

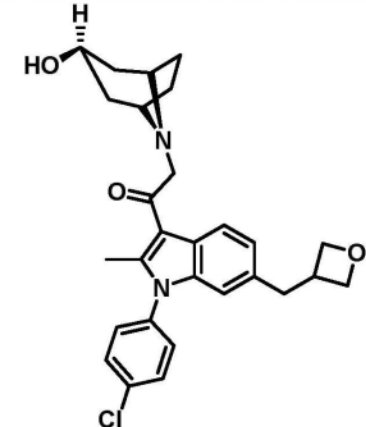
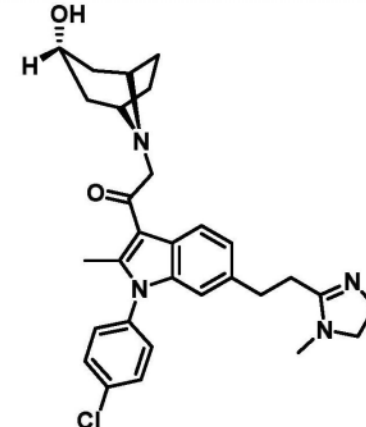
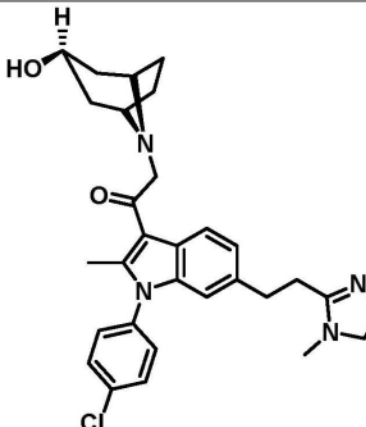
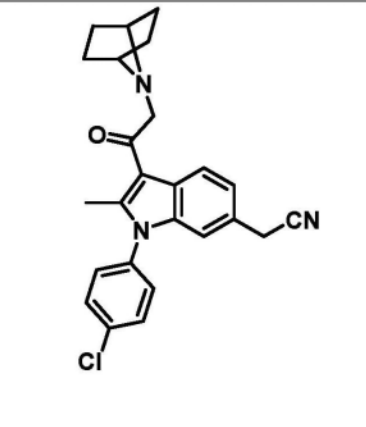
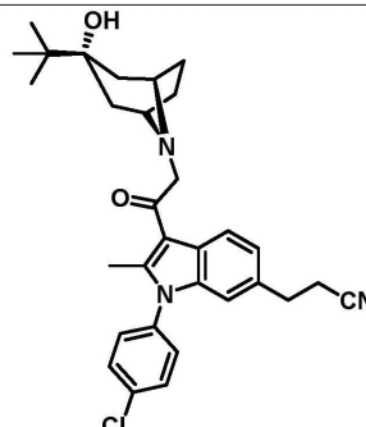
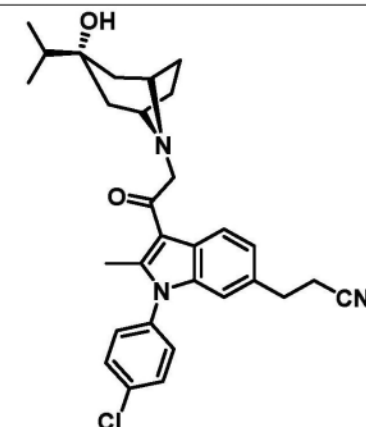
[0251]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
15A		16A	
17A		18A	
19A		20A	

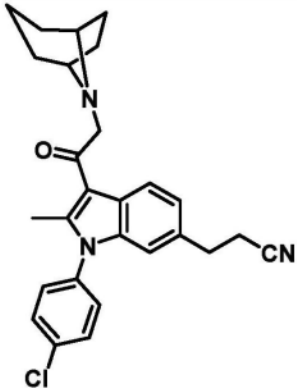
[0252]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
21A		22A	
23A		24A	
25A		26A	

[0253]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
27A		28A	
29A		30A	
31A		32A	

[0254]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
33A			

[0255]

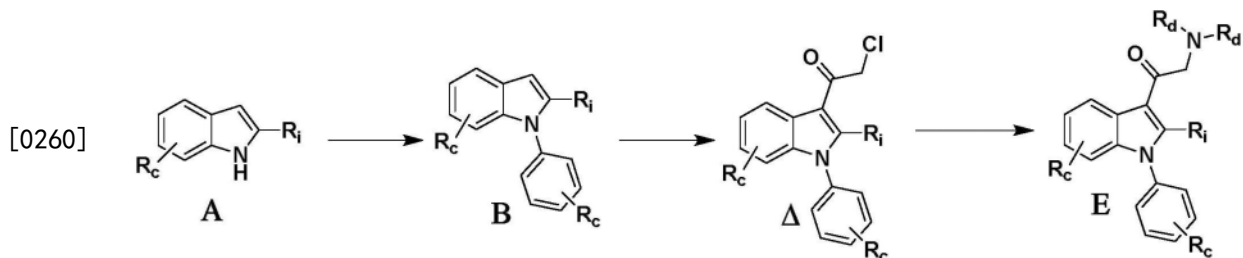
[0256] 制备方法

[0257] 在一些实施例中,本文所述的可用于合成式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的化合物的方法,已报道于文献中,例如:1)Zhu,L.等人“Simple Copper Salt-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides”*J.Org.Chem.*2007,72,8535;2)Zhang,H.等人“Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C-N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles”*J.Org.Chem.*2005,70,5164;3)Murakami,Y.等人“Chemical confirmation of the structure of a mutagenic aminophenylnorharman,9-(4'-aminophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole:an authentic synthesis of 9-(4'-nitrophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole as its relay compound”*Heterocycles*,2010,80,455;4)Wang,L.等人“Gold-Catalyzed Deacylative Cycloisomerization Reactions of 3-Acylindole/yne:A New Approach for Carbazole Synthesis”*Org.Lett.*2011,13,3786;5)Golubeva,G.A.等人“Electrophilic substitution in alkylated 2-aminoindoles”*Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* 1985,7,946;6)Sawada,Y.等人“Eight-Membered Oxygen Heterocycles by Brook Rearrangement-mediated[3+4]Annulation”*Org.Lett.*2004,6,2277;7)Aubé,J.等人“Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process:Preparation of Chiral,Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams.Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane”*J.Am.Chem.Soc.*1990,112,4879;8)Antila,J.C.等人“The Copper-Catalyzed N-Arylation of Indoles”*J.Am.Chem.Soc.*2002,124,11684;9)Larock,R.C.等人“Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes”*J.Org.Chem.*1998,63,7652;10)Harcken,C.等人“A general and efficient synthesis of azaindoles and diazaindoles”*Synlett.*2005,20,3121;10)Wei,Y.等人“Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Cyclization of N-Aryl Imines:Indole Synthesis from Anilines and Ketones”*J.Am.Chem.Soc.*2012,134,9098;11)Kaila,N.等人“Diazine Indole Acetic Acids as Potent,Selective,and Orally Bioavailable Antagonists of Chemoattractant Receptor Homologous Molecule Expressed on

Th2Cells (CRTH2) for the Treatment of Allergic Inflammatory Diseases” J. Med. Chem. 2012, 55, 5088; 12) Carpita, A. 等人 “Microwave-assisted synthesis of indole- and azaindole-derivatives in water via cycloisomerization of 2-alkynylanilines and alkynylpyridinamines promoted by amines or catalytic amounts of neutral or basic salts” Tetrahedron. 2010, 66, 7169.

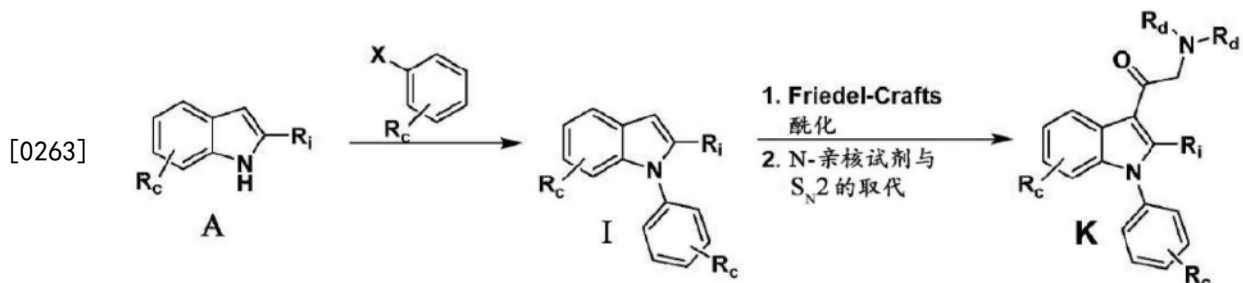
[0258] 制备本发明的式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的化合物或式 (II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 的化合物的示例性合成路线如下面的方案 I 至 III 所示。如本领域技术人员将理解的, 可以使用柱色谱法将非对映异构体与反应混合物分离。

[0259] 方案 I



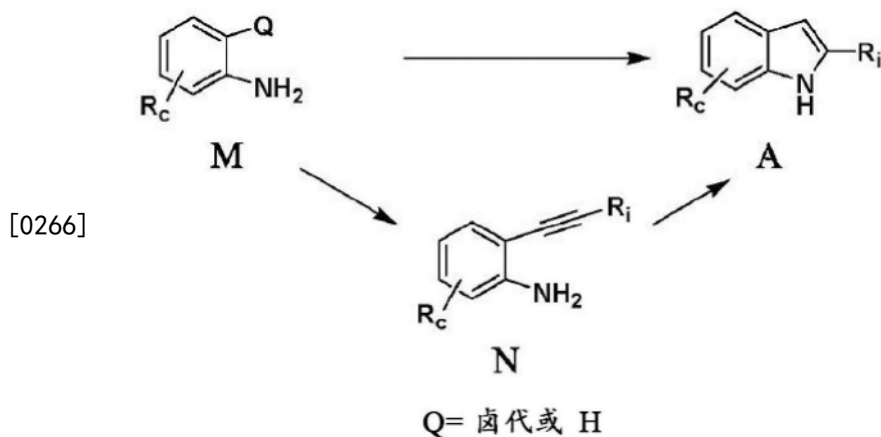
[0261] 用取代的卤代苯对取代的 A 型吲哚进行铜催化的芳基化反应制得中间体 B (方案 I)。<sup>1,2</sup> 另外, 用吲哚 A 对缺电子的苯进行亲核芳族取代可得到的产物 B。<sup>3</sup> 用酰氯或氯乙酰氯与基于铝的路易斯酸和/或吡啶进行 Friedel-Crafts 酰化可制得化合物 Δ。<sup>4,5</sup> 在中间体 Δ 中, 氯化物很容易被各种基于 O<sup>6</sup> 和 N<sup>7</sup> 的亲核试剂取代, 在某些情况下通过进一步的修饰, 提供所需的 E 型化合物。

[0262] 方案 II



[0264] 当在铜 (I) 试剂存在下用取代的芳基和杂芳基化合物处理吲哚 (A, 方案 II) 时, 提供中间体 I。<sup>8</sup> 类似于 I 的中间体可以通过与上述类似的方法进一步修饰 (方案 I), 制得化合物 K。

[0265] 方案 III

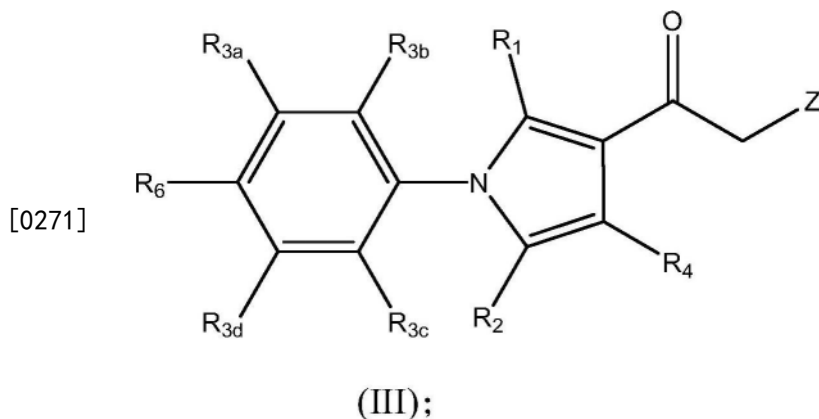


[0267] 通过Larock吲哚合成由取代的炔烃和M型卤代苯胺制备A型取代的吲哚(方案III)。<sup>9,10</sup> A型化合物也可以通过用酮、铜(II)盐、钯(II)盐处理M型化合物直接制备。<sup>10</sup> 另外, A型化合物也可以通过步进方式制备, 即从M型化合物通过与末端炔烃进行Sonogoshira偶联制得N型化合物<sup>11,12</sup>, 然后通过用碱处理环化为A型化合物。<sup>12</sup>

[0268] 式(III)的化合物

[0269] 在一些实施例中, 本发明涵盖(III)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其药物组合物, 其在治疗与蛋白稳态功能障碍有关的病症中的使用方法, 增强蛋白酶体活性的方法和治疗癌症或肿瘤的方法。

[0270] 在一些实施例中, 本发明涉及具有式(III)的化合物:



[0272] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药; 其中:

[0273]  $R_1$  选自自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基和卤代组成的组;

[0274]  $R_2$  选自自由以下项组成的组: 任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂芳基、卤代和CN;

[0275]  $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、CN和卤代组成的组;

[0276]  $R_6$ 独立地选自自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、CN和卤代组成的组;

[0277]  $R_4$ 选自自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、卤代和CN组成的组; 以及

[0278] Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环;

[0279] 其中任选地取代的Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 、 $R_4$ 和 $R_6$ 的取代基各自独立地选自自由以

下项组成的组： $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、杂环和杂芳基；

[0280]  $R_c$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0281]  $R_d$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；并且

[0282]  $n$ 各自独立地是0、1或2。

[0283] 在一些实施例中，本发明涉及具有式(III)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_1$ 选自由任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基和卤代组成的组。在另一些方面， $R_1$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基。在其他实施例中， $R_1$ 是甲基或乙基。在另一些方面， $R_1$ 是甲基。

[0284] 在某些实施例中，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 中的至少两个是氢。在其他方面， $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。在另一些方面， $R_{3a}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、 $CN$ 和卤代组成的组，并且 $R_{3b}$ 和 $R_{3c}$ 各自是氢。

[0285] 在其他方面，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_1$ 选自由任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基和卤代组成的组， $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 中的至少两个是氢。

[0286] 本发明还涵盖具有式(III)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_6$ 选自由 $CN$ 和卤代组成的组。在某些方面， $R_6$ 是 $CN$ 。在某些另外的方面， $R_6$ 是卤代。在其他方面， $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢，以及 $R_6$ 是 $CN$ 。在其他方面， $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢，以及 $R_6$ 是卤代。在另一些方面， $R_{3a}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、 $CN$ 和卤代组成的组； $R_{3b}$ 和 $R_{3c}$ 各自是氢；以及 $R_6$ 是 $CN$ 。在另一些方面， $R_{3a}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由氢、任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、 $CN$ 和卤代组成的组； $R_{3b}$ 和 $R_{3c}$ 各自是氢；以及 $R_6$ 是卤代。

[0287] 在另一些实施例中，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_2$ 选自由以下项组成的组：任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基和任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基。

[0288] 在其他方面， $R_2$ 选自由任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_6$ 烯基和任选地取代的 $C_2-C_6$ 炔基组成的组。

[0289] 在又一些方面，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基或 $C_2-C_6$ 炔基，其各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_{c1}$ 、 $NR_{d1}R_{d1}$ 、 $C(O)OR_{e1}$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$ 、 $N(R_{d1})(COOR_{e1})$ 、 $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{c1}$ 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、 $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $OC(O)OR_{e1}$ 、 $(C=NR_{d1})R_{e1}$ 、 $OC(O)R_{e1}$ 、三( $C_1-$

C<sub>4</sub>烷基) 甲硅烷基、任选地取代的4至12元杂环、和任选地取代的4至12元杂芳基;

[0290] 其中R<sub>c1</sub>和R<sub>e1</sub>各自独立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基;

[0291] 其中R<sub>d1</sub>各自独立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基; 或者两个偕R<sub>d1</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的4至12元杂环或任选地取代的4至12元杂芳基; 并且

[0292] n各自独立地是0、1或2; 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0293] 在又一些方面, 化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中R<sub>2</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基, 其各自任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自由以下项组成的组: C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c1</sub>、NR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>、C(O)OR<sub>e1</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>e1</sub>、C(O)C(O)R<sub>e1</sub>、C(O)NR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>、NR<sub>d1</sub>C(O)R<sub>e1</sub>、NR<sub>d1</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>e1</sub>、N(R<sub>d1</sub>)(COOR<sub>e1</sub>)、NR<sub>d1</sub>C(O)C(O)R<sub>e1</sub>、NR<sub>d1</sub>C(O)NR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>、NR<sub>d1</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>、NR<sub>d1</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c1</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>e1</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d1</sub>R<sub>d1</sub>、OC(O)OR<sub>e1</sub>、(C=NR<sub>d1</sub>)R<sub>e1</sub>、OC(O)R<sub>e1</sub>、三(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)甲硅烷基、4至12元杂环、和4至12元杂芳基, 其中C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基、4至12元杂环和4至12元杂芳基各自任选地被一个或多个R'取代;

[0294] R<sub>c1</sub>和R<sub>e1</sub>各自独立地选自由以下项组成的组: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、4至12元杂环、芳基、和4至12元杂芳基; 其中C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基各自任选地被一个或多个R''取代, 并且C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、4至12元杂环、芳基、和4至12元杂芳基各自任选地被一个或多个R'取代; 和

[0295] R<sub>d1</sub>各自独立地选自由以下项组成的组: 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、4至12元杂环、芳基、和4至12元杂芳基; 或两个偕R<sub>d1</sub>基团与其所连接的氮原子一起形成4至12元杂环或4至12元杂芳基; 其中C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基和C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基各自任选地被一个或多个R''取代; C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、4至12元杂环、芳基和4至12元杂芳基各自任选地被一个或多个R'取代; 和

[0296] n各自独立地是0、1或2;

[0297] 其中R'各自独立地选自由C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、CN、卤代和氧代组成的组; 和

[0298] 其中R''各自选自由CN和卤代组成的组。

[0299] 在其他方面, 化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中R<sub>2</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自由以下项组成的组: 任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、卤代、OR<sub>c1</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>e1</sub>、任选地取代的4至12元杂芳基、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂环、CN和三(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)甲硅烷基,

[0300] 其中R<sub>e1</sub>独立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基; 在某

些方面,  $R_{e1}$  独立地选自由以下项组成的组: 氢、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基、 $C_2-C_{10}$  炔基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、 $C_3-C_{12}$  环烯基、4至12元杂环、芳基、和4至12元杂芳基; 其中  $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  烯基和  $C_2-C_{10}$  炔基各自任选地被一个或多个  $R''$  取代, 以及  $C_3-C_{12}$  环烷基、 $C_3-C_{12}$  环烯基、4至12元杂环、芳基和4至12元杂芳基各自任选地被一个或多个  $R'$  取代; 以及其中  $R'$  和  $R''$  各自如上定义。

[0301] 在其他方面, 化合物具有式 (III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中  $R_2$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基或  $C_2-C_6$  炔基, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自由以下项组成的组:  $C_3-C_{12}$  环烷基、 $C_3-C_{12}$  环烯基、卤代、 $OR_{c1}$ 、 $S(O)_n R_{e1}$ 、4至12元杂芳基、芳基、4至12元杂环、CN和三 ( $C_1-C_4$  烷基) 甲硅烷基, 其中  $C_3-C_{12}$  环烷基、 $C_3-C_{12}$  环烯基、4至12元杂芳基、芳基和4至12元各自任选地被一个或多个  $R'$  取代; 以及其中  $R_{c1}$  和  $R_{e1}$  各自独立地选自由氢和任选地被一个或多个  $R''$  取代的  $C_1-C_6$  烷基组成的组; 其中  $R'$  和  $R''$  各自如上定义。

[0302] 在又一方面,  $R_2$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基或  $C_2-C_6$  炔基, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自由以下项组成的组:

[0303] 卤代;

[0304] SH;

[0305] S- $C_1-C_4$  烷基;

[0306]  $S(O)_2H$ ;

[0307]  $S(O)_2-C_1-C_4$  烷基;

[0308]  $C_3-C_6$  环烷基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代;

[0309] 4至6元杂环, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代 (例如, 含至少一个环氧原子的4至6元杂环, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代; 更具体的示例包括: 四氢吡喃基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代; 氧杂环丁烷基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代; 和呋喃基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代);

[0310] CN;

[0311] OH;

[0312] O- $C_1-C_4$  烷基, 其中  $C_1-C_4$  烷基任选地被一个或多个  $R''$  取代;

[0313]  $NH_2$ ;

[0314] 4至6元杂芳基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代 (例如, 含至少一个环氮原子的4至6元杂芳基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代; 更具体的示例包括: 咪唑基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代; 吡唑基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代; 和噻唑基, 其任选地被一个或多个  $R'$  取代); 和

[0315] 三 ( $C_1-C_4$  烷基) 甲硅烷基;

[0316] 其中  $R'$  和  $R''$  各自如上定义。

[0317] 在其他方面,  $R_2$  选自由  $C_3-C_{12}$  环烷基或  $C_3-C_{12}$  环烯基组成的组, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地选自由以下项组成的组: 任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  烯基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  炔基、卤代、 $OR_{e1}$ 、 $S(O)_n R_{e1}$ 、任选地取代的4至12元杂芳基、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂环、CN和三 ( $C_1-C_4$  烷基) 甲硅烷基;

[0318] 其中  $R_{e1}$  独立地选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、任选地取代

的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基；以及n如上定义。

[0319] 在又一方面， $R_2$ 是 $C_3-C_{12}$ 环烷基或 $C_3-C_{12}$ 环烯基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组： $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、卤代、 $OR_{e1}$ 、 $S(O)_n R_{e1}$ 、4至12元杂芳基、4至12元杂环、芳基、CN和三( $C_1-C_4$ 烷基)甲硅烷基；其中所述 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基和 $C_2-C_{10}$ 炔基各自任选地被一个或多个 $R''$ 取代，以及其中所述4至12元杂芳基、芳基和4至12杂环各自任选地被一个或多个 $R'$ 取代；以及其中 $R_{e1}$ 选自由氢和任选地被一个或多个 $R''$ 取代的 $C_1-C_6$ 烷基组成的组；以及其中 $R'$ 和 $R''$ 各自如上定义。

[0320] 在进一步的实施例中， $R_2$ 是 $C_3-C_{12}$ 环烷基或 $C_3-C_{12}$ 环烯基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由卤代和任选地被一个或多个 $R''$ 取代的 $C_1-C_4$ 烷基组成的组。

[0321] 在其他方面， $R_2$ 是任选地取代的 $C_3-C_6$ 环烷基。

[0322] 在另一些方面， $R_2$ 是 $C_3-C_6$ 环烷基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、卤代、 $OR_{e1}$ 、 $S(O)_n R_{e1}$ 、任选地取代的4至12元杂芳基、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂环、CN和三( $C_1-C_4$ 烷基)甲硅烷基；

[0323] 其中 $R_{e1}$ 独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基；以及n如上定义。

[0324] 在又一方面， $R_2$ 是 $C_3-C_6$ 环烷基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组： $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、卤代、 $OR_{e1}$ 、 $S(O)_n R_{e1}$ 、4至12元杂芳基、4至12元杂环、芳基、CN和三( $C_1-C_4$ 烷基)甲硅烷基；其中所述 $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基和 $C_2-C_{10}$ 炔基各自任选地被一个或多个 $R''$ 取代，以及其中所述4至12元杂芳基、芳基和4至12杂环各自任选地被一个或多个 $R'$ 取代；以及其中 $R_{e1}$ 选自由氢和任选地被一个或多个 $R''$ 取代的 $C_1-C_6$ 烷基组成的组；以及其中 $R'$ 和 $R''$ 各自如上定义。

[0325] 在进一步的实施例中， $R_2$ 是 $C_3-C_6$ 环烷基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由卤代和任选地被一个或多个 $R''$ 取代的 $C_1-C_4$ 烷基组成的组。

[0326] 在另一些方面， $R^2$ 选自由任选地取代的苯基和任选地取代的4至8元杂芳基组成的组。在另一些方面， $R^2$ 选自由任选地取代的苯基和任选地取代的噻唑基组成的组。在其他方面， $R^2$ 选自由取代的苯基和噻唑基组成的组，其中所述苯基和噻唑基各自任选地被一个或多个 $R'$ 取代。

[0327] 在其他实施例中， $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 卤代烷基、卤代或CN。

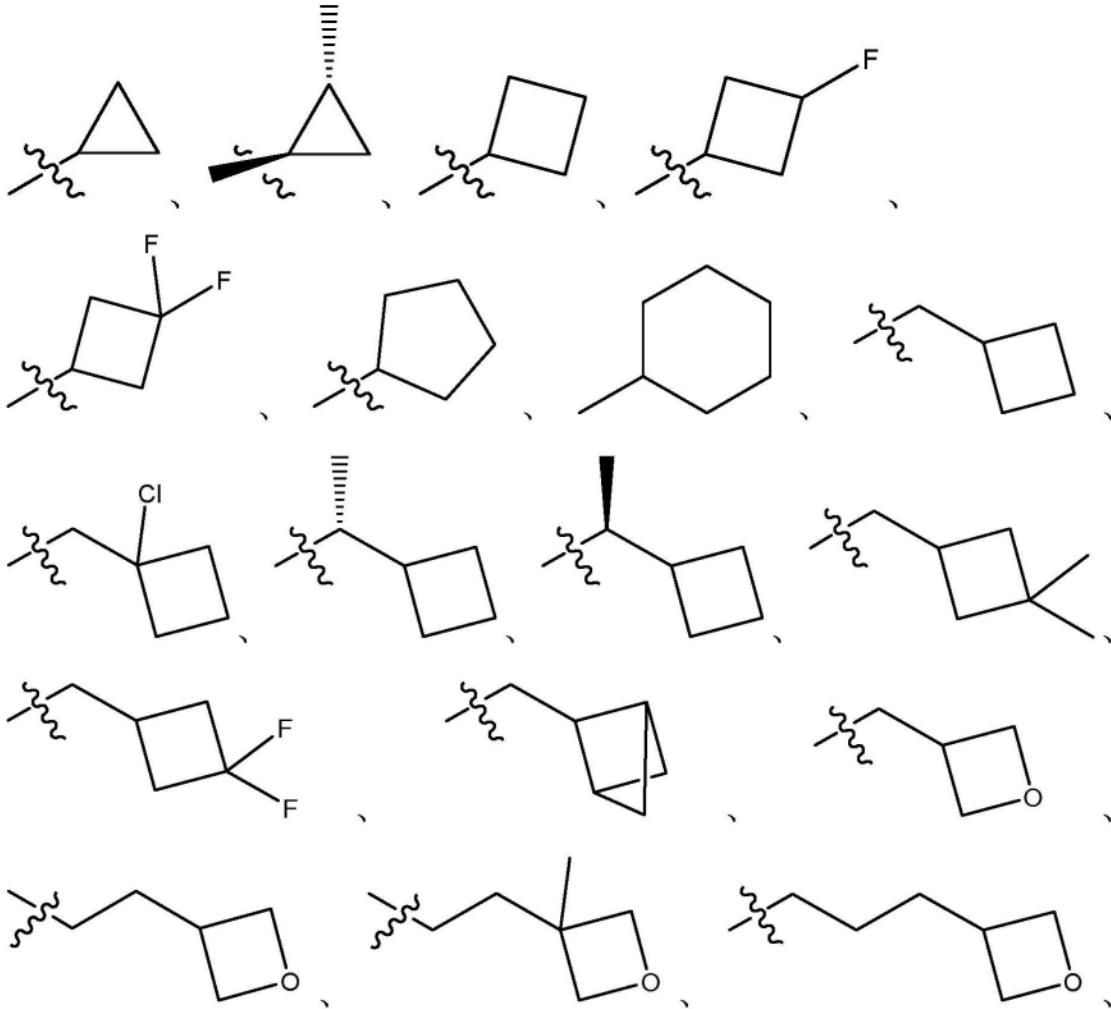
[0328] 在又一些方面， $R_1$ 是甲基，以及 $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 烷基。在某些方面， $R_1$ 是甲基，以及 $R_2$ 是甲基。

[0329] 在其他方面， $R_1$ 是甲基，以及 $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 卤代烷基、卤代或CN。

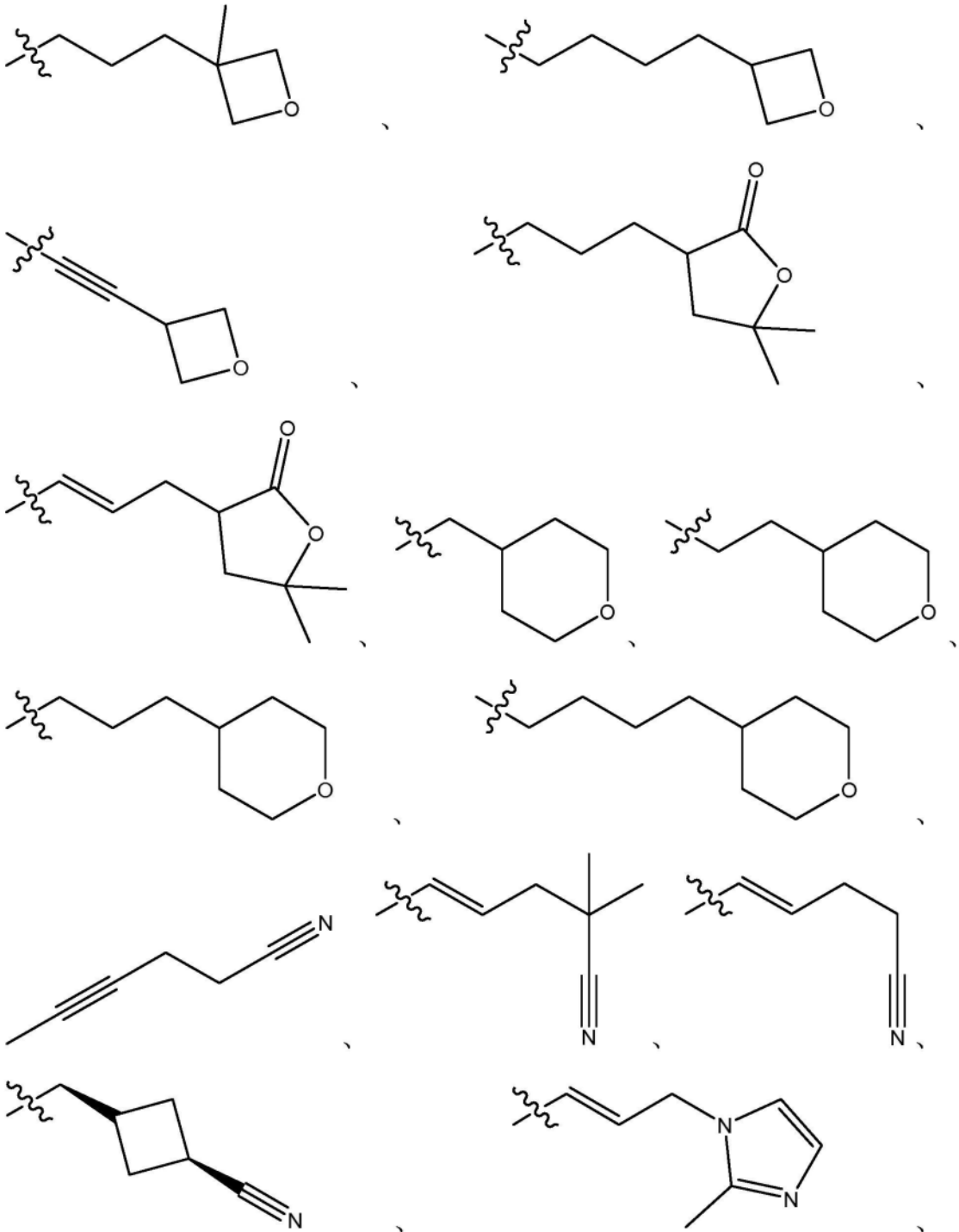
[0330] 在另一些实施例中，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中任选地取代的E、Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自由以下项组成的

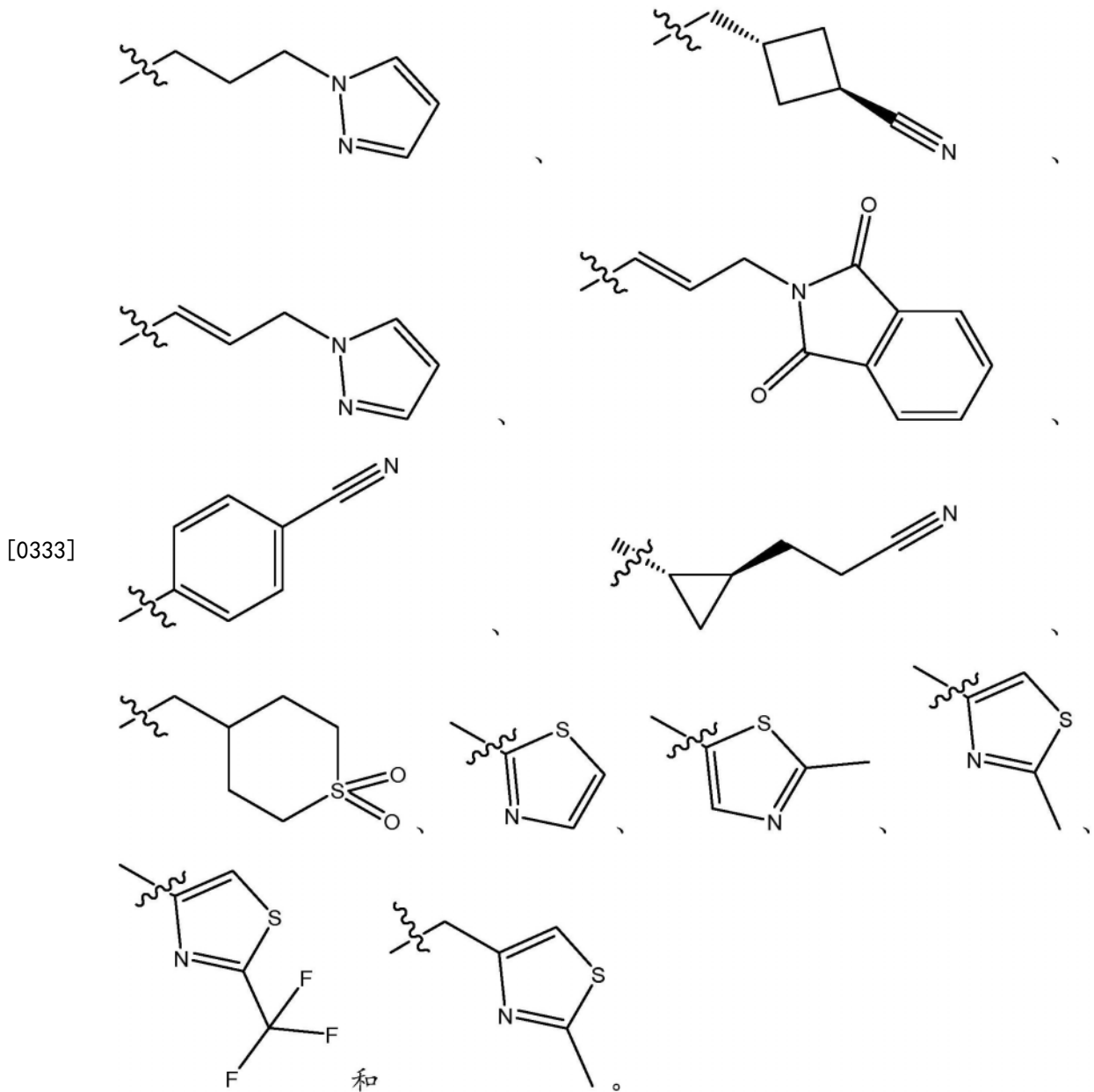
组： $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代、 $OR_c$ 、 $CN$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、杂环基和杂芳基。

[0331] 在某些实施例中，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_2$ 选自由以下项组成的组： $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH=CHCH_2NH_2$ 、 $-CH=CHCH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2CN$ 、



[0332]





[0334] 在某些实施例中,本发明具有式(III)的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代和CN组成的组。在其他方面, $R_4$ 是氢。在又一些方面, $R_4$ 是卤代。在其他方面, $R_4$ 是甲基,以及 $R_4$ 是氢。在其他方面, $R_4$ 是甲基,以及 $R_4$ 是卤代。在一些实施例中, $R_4$ 是甲基或乙基。在又一些方面, $R_4$ 是 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基。在另一些实施例中, $R_4$ 是CN。在另一些实施例中, $R_4$ 是 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、甲基、乙基、 $-CF_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$ 。在另一些实施例中, $R_4$ 选自由氢、甲基、氯和CN组成的组。

[0335] 在某些方面,化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。在其他方面,Z是6至10元桥连N-杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_{e2}$ 、 $NR_{d2}R_{d2}$ 、 $C(O)OR_{e2}$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_{e2}$ 、 $C(O)C(O)R_{e2}$ 、 $C(O)NR_{d2}R_{d2}$ 、 $NR_{d2}C(O)R_{e2}$ 、 $NR_{d2}S(O)_nR_{e2}$ 、 $N(R_{d2})(COOR_{e2})$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_{e2}$ 、 $NR_{d2}C$

(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>e2</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>e2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、OC(O)OR<sub>e2</sub>、(C=NR<sub>d2</sub>)R<sub>e2</sub>、OC(O)R<sub>e</sub>、任选地取代的4至12元杂环和任选地取代的4至12元杂芳基；

[0336] R<sub>c2</sub>和R<sub>e2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基；并且

[0337] R<sub>d2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基；或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的4至12元杂环或任选地取代的4至12元杂芳基；

[0338] 和n各自独立地是0、1或2；

[0339] 在其他实施例中，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中Z是6至10元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、OR<sub>c2</sub>和C(O)OR<sub>e2</sub>组成的组。在其他方面，Z是6至10元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(O)OH、C(O)OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>和被OH或OCH<sub>3</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一些方面，Z是6至10元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH和卤代烷基组成的组。在其他方面，Z是未取代的6至10元桥连N-杂环。

[0340] 在一些实施例中，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中Z是任选地取代的6至9元桥连N-杂环。在其他方面，化合物具有式(III)，其中Z是6至9元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、OR<sub>c2</sub>和C(O)OR<sub>e2</sub>组成的组。在其他方面，Z是6至9元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(O)OH、C(O)OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>和被OH或OCH<sub>3</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一些方面，Z是6至9元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH和卤代烷基组成的组。在其他方面，Z是未取代的6至9元桥连N-杂环。

[0341] 在另一些实施例中，Z是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。

[0342] 在其他方面，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中Z是6至8元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、OR<sub>c2</sub>和C(O)OR<sub>e2</sub>组成的组。在其他方面，Z是6至8元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(O)OH、C(O)OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>和被OH或OCH<sub>3</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一些方面，Z是6至8元桥连N-杂环，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH和卤代烷基组成的组。

[0343] 在其他方面，Z是未取代的6至8元桥连N-杂环。

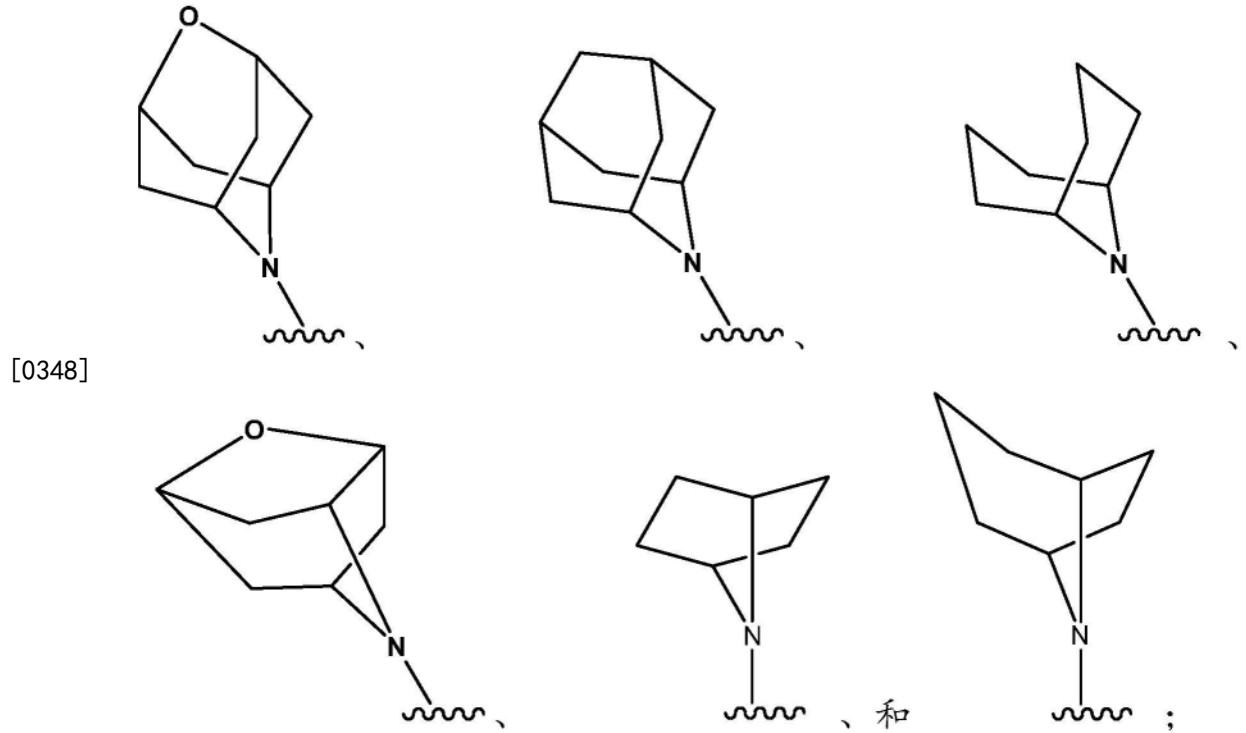
[0344] 在又一些方面，Z是任选地取代的7元桥连N-杂环。在另一方面，Z是任选地取代的8

元桥连N-杂环。

[0345] 在某些其他实施例中,Z是9元桥连N-杂环。进一步,Z是9元桥连杂环,其中桥连N-杂环包括环氧原子。

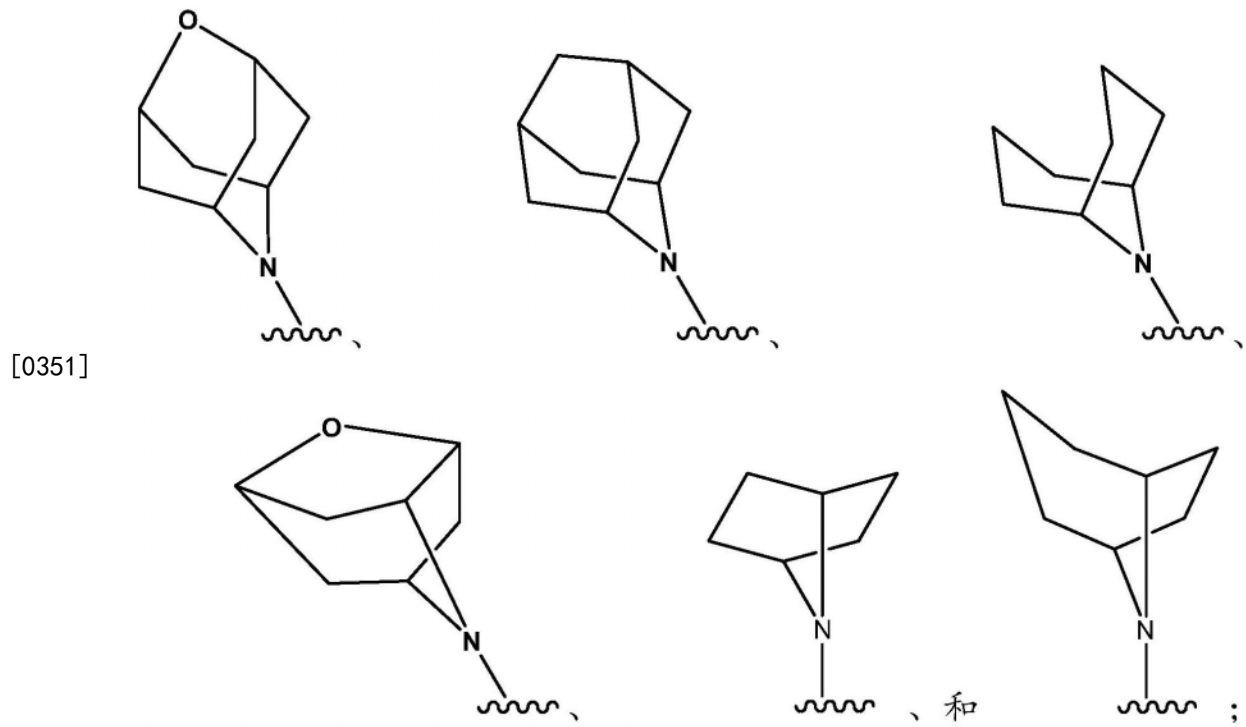
[0346] 在其他方面,Z是10元桥连N-杂环。在又一些方面,Z是10元桥连杂环,其中桥连N-杂环包括环氧原子。

[0347] 在某些实施例中,Z选自由以下项组成的组:



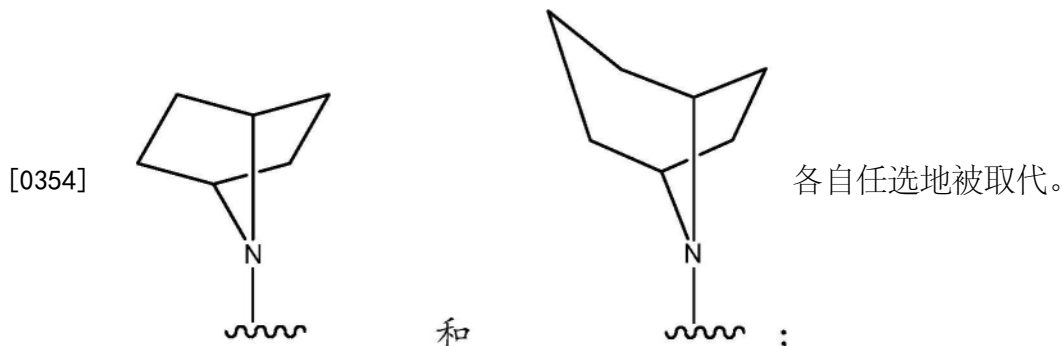
[0349] 各自任选地被取代。

[0350] 在又一些方面,Z选自由以下项组成的组:

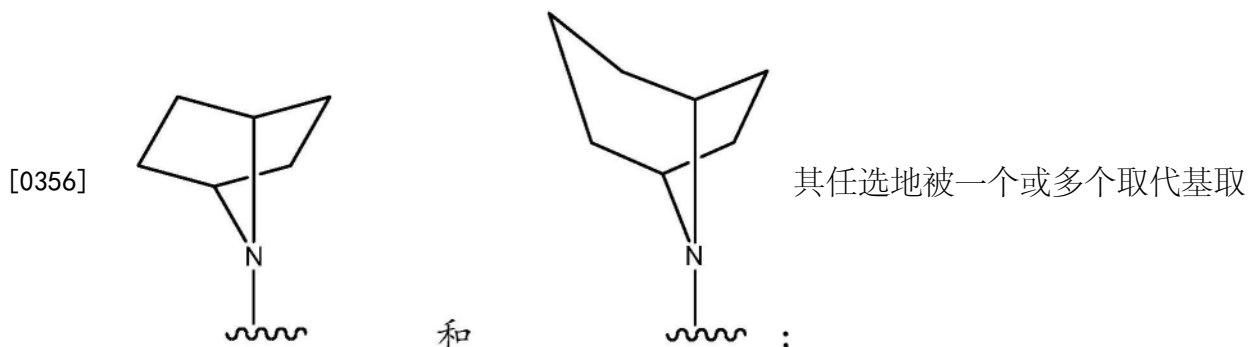


[0352] 其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_4$ 烯基、 $OR_{c2}$ 和 $C(O)OR_{e2}$ 组成的组。在其他方面,所述一个或多个取代基独立地选自由 $C_1-C_4$ 烷基、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CF_3$ 和被 $OH$ 或 $OCH$ 取代的 $C_1-C_4$ 烷基组成的组。在另一些方面,所述一个或多个取代基独立地选自由任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OH$ 和卤代烷基组成的组。

[0353] 在某些方面,Z选自由以下项组成的组:

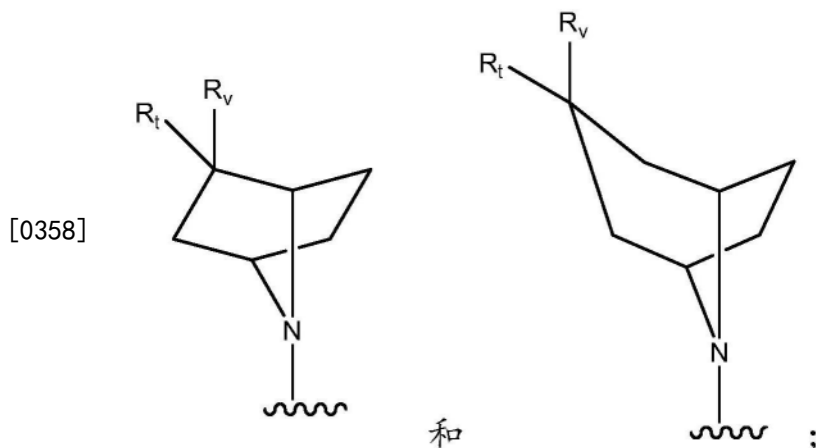


[0355] 在其他方面,Z选自由以下项组成的组:



代,所述取代基独立地选自由任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_4$ 烯基、 $OR_{c2}$ 和 $C(O)OR_{e2}$ 组成的组;其中 $R_{c2}$ 和 $R_{e2}$ 各自如上定义。在其他方面,所述一个或多个取代基独立地选自由 $C_1-C_4$ 烷基、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CF_3$ 和被 $OH$ 或 $OCH$ 取代的 $C_1-C_4$ 烷基组成的组。在另一些方面,所述一个或多个取代基独立地选自由任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $OH$ 和卤代烷基组成的组。

[0357] 在其他实施例中,Z选自由以下项组成的组:



[0359] 其中:

[0360]  $R_t$  选自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $OR_{c2}$ 和 $C(O)OR_{e2}$ 组成的组；在某些方面， $R_t$ 是任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_4$ 烯基、 $OR_{c2}$ 和 $C(O)OR_{e2}$ ；

[0361]  $R_v$ 选自由氢和任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基组成的组；以及

[0362]  $R_{c2}$ 和 $R_{e2}$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基。

[0363] 在一些实施例中， $R_t$ 选自由任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和 $OR_{c2}$ 组成的组。在另一些方面， $R_t$ 选自由以下项组成的组： $C_1$ - $C_4$ 烷基、OH、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CF_3$ 和被OH或 $OCH_3$ 取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在另一些方面， $R_t$ 选自由以下项组成的组： $C_1$ - $C_4$ 烷基、OH、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CF_3$ 和被OH或 $OCH_3$ 取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基；以及 $R_v$ 是氢。在其他方面， $R_t$ 是OH。在另一些方面， $R_t$ 是OH，以及 $R_v$ 是氢。

[0364] 在一些实施例中，本发明涉及具有式(III)的化合物，其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是卤代；以及 $R_6$ 是CN。在其他方面，Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_6$ 是CN；以及 $R_4$ 是氟。在另一些方面，Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是卤代； $R_6$ 是CN，并且 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。在其他方面，Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是氟； $R_6$ 是CN，并且 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。在又一些方面，Z是任选地取代的7元或8元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是卤代； $R_6$ 是CN，并且 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。在又一些方面，Z是任选地取代的7元或8元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是氟； $R_6$ 是CN，并且 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。在某些方面，Z是任选地取代的7元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是卤代； $R_6$ 是CN，并且 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。在某些方面，Z是任选地取代的7元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是氟； $R_6$ 是CN，并且 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。

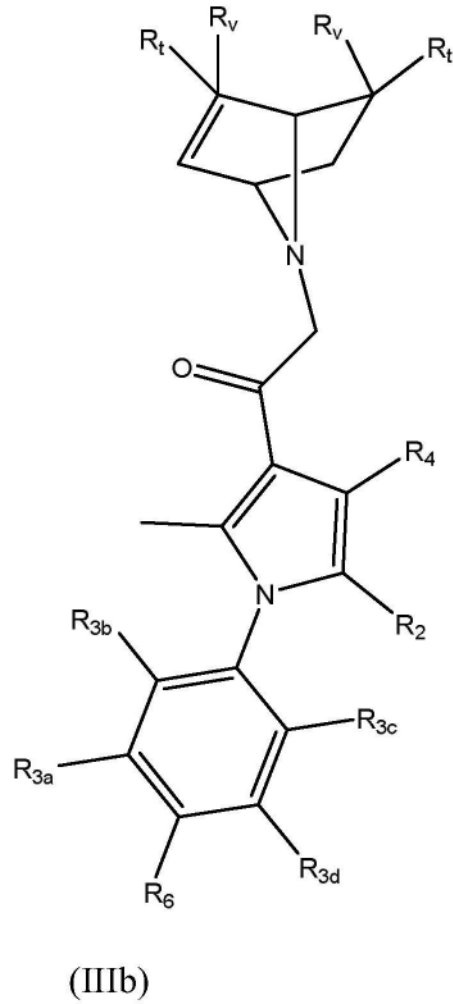
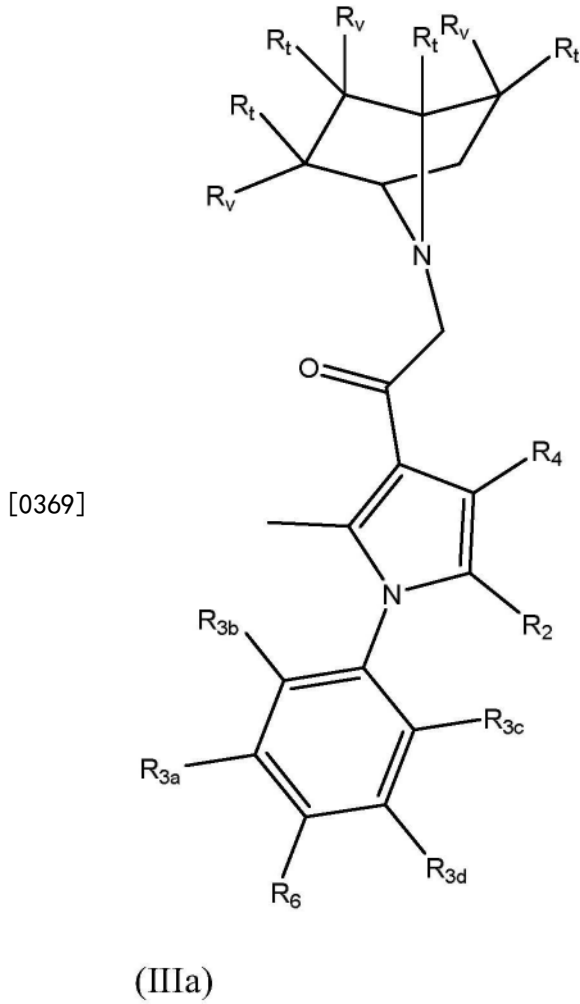
[0365] 在其他方面，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_2$ 是甲基； $R_4$ 是氢；以及 $R_6$ 是CN。

[0366] 在又一些方面，化合物具有式(III)、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_4$ 是氢； $R_6$ 是CN；以及 $R_2$ 选自由 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基和 $C_2$ - $C_6$ 炔基组成的组，其各自任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、卤代、 $OR_c$ 、 $S(O)_nR_e$ 、任选地取代的4至12元杂芳基、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂环、CN和三( $C_1$ - $C_4$ 烷基)甲硅烷基。在又一些方面，Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环； $R_1$ 是甲基； $R_4$ 是氢； $R_6$ 是CN；以及 $R_2$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基或 $C_2$ - $C_6$ 炔基，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组： $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、卤代、 $OR_{c1}$ 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、4至12元杂芳基、芳基、4至12元杂环、CN和三( $C_1$ - $C_4$ 烷基)甲硅烷基，其中所述 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、4至12元杂芳基、芳基和4至12元各自任选地被一个或多个 $R'$ 取代；其中 $R_{c1}$ 和 $R_{e1}$ 各自独立地选自由氢和任选地被一个或多个 $R''$ 取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基组成的组；其中 $R'$ 和 $R''$ 各自如上定义。

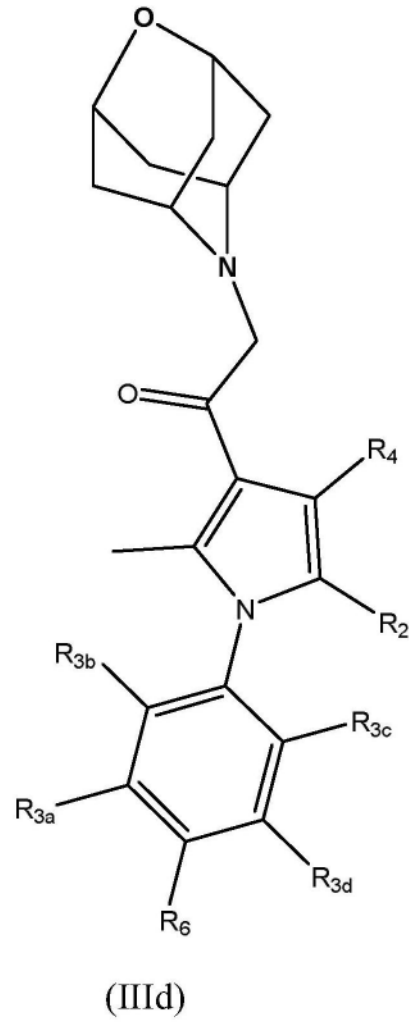
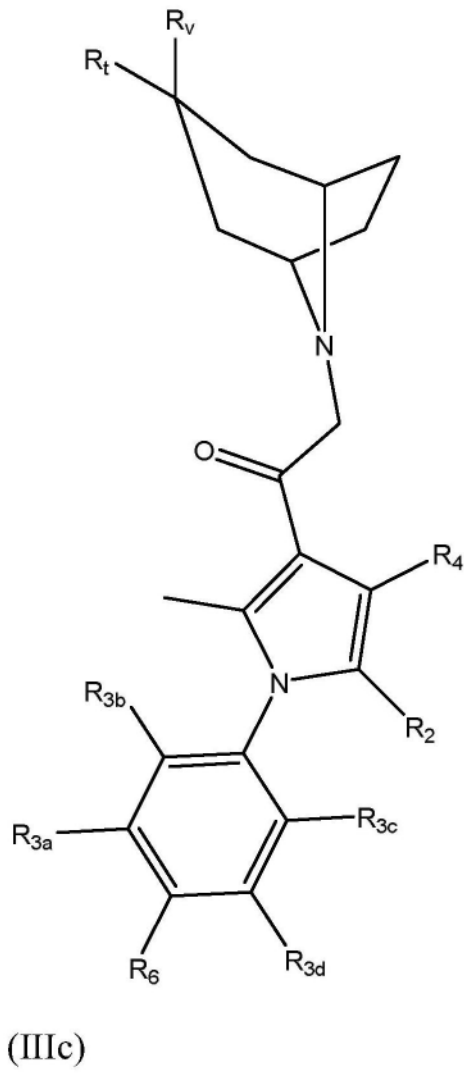
[0367] 应当理解，本文描述的具体实施例可以与本文描述的其他具体实施例结合使用。例如，Z在某些实施例中被描述为任选地取代的7元桥连N-杂环， $R_4$ 在一些实施例中被描述

为卤代,  $R_1$  在一些实施例中描述为甲基。因此, 应当理解, 本发明具体涵盖式 (III) 的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中 Z 是任选地取代的 7 元桥连 N-杂环,  $R_4$  是卤代, 以及  $R_1$  是甲基。

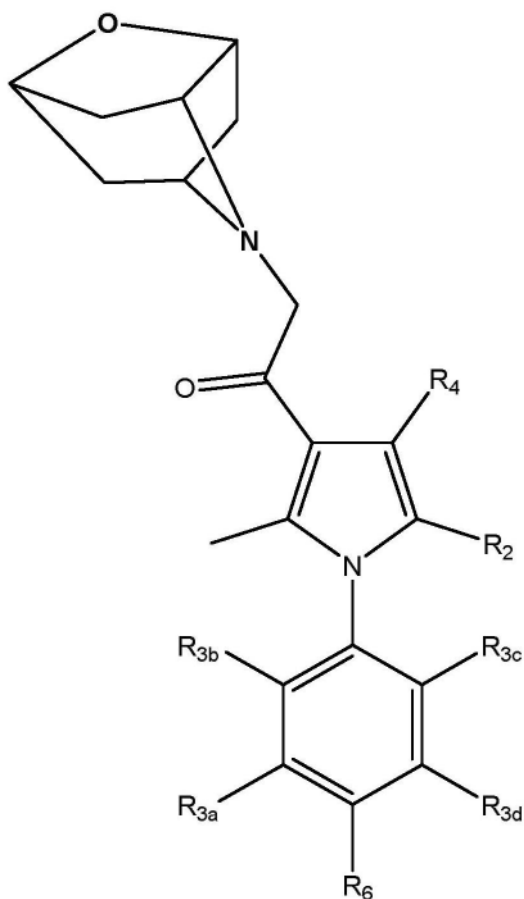
[0368] 在一些实施例中, 本发明涉及具有式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIIId) 或式 (IIIe) 的化合物:



[0370]



[0371]



(IIIe);

[0372] 其中:

[0373] R<sub>t</sub>选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、OR<sub>c2</sub>和C(O)OR<sub>e2</sub>组成的组,或任何两个R<sub>t</sub>一起形成5元或6元杂环;

[0374] R<sub>v</sub>选自由氢和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基组成的组;以及

[0375] R<sub>c2</sub>和R<sub>e2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基;

[0376] R<sub>2</sub>选自由以下项组成的组:任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂芳基、卤代和CN;

[0377] R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>和R<sub>3d</sub>各自独立地是氢或氟;

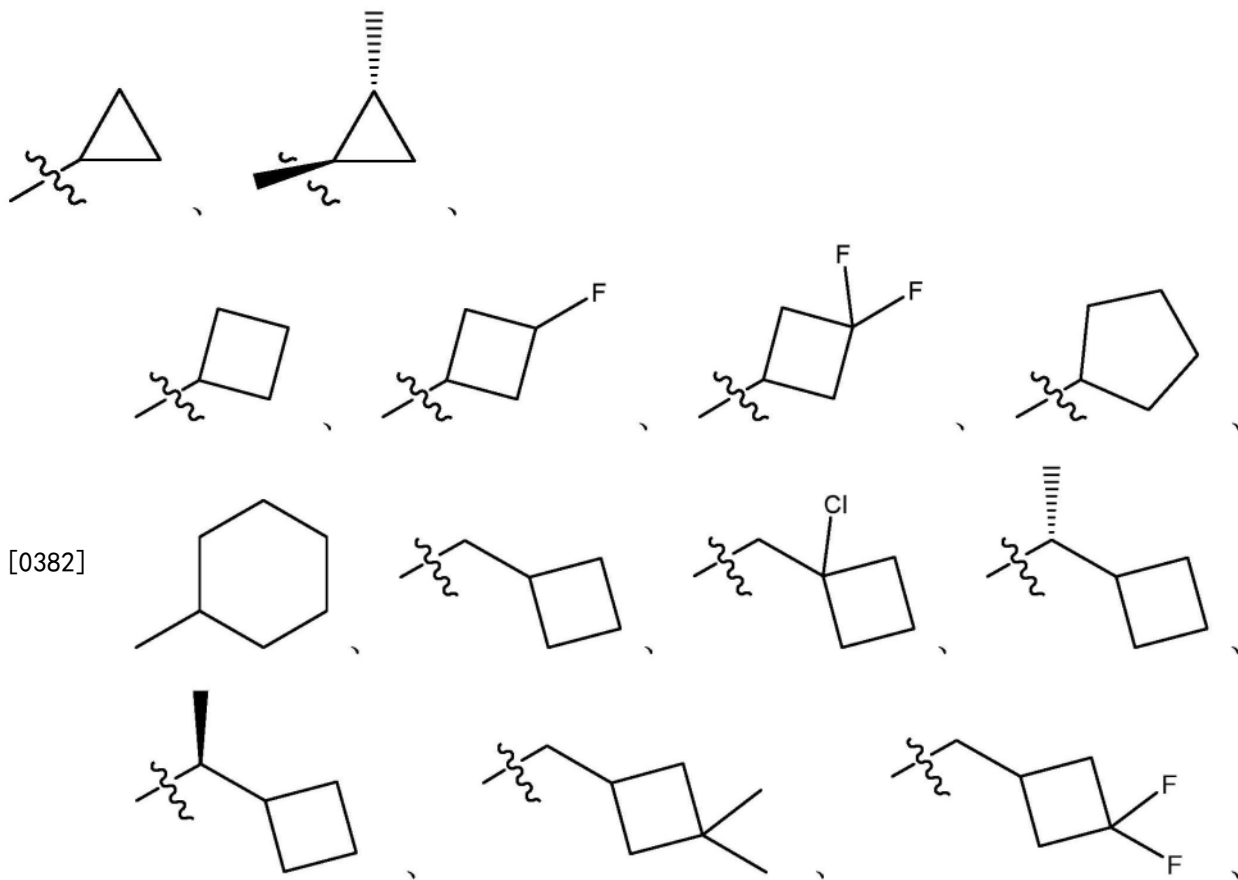
[0378] R<sub>4</sub>是-H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;以及

[0379] R<sub>6</sub>是CN或Cl。

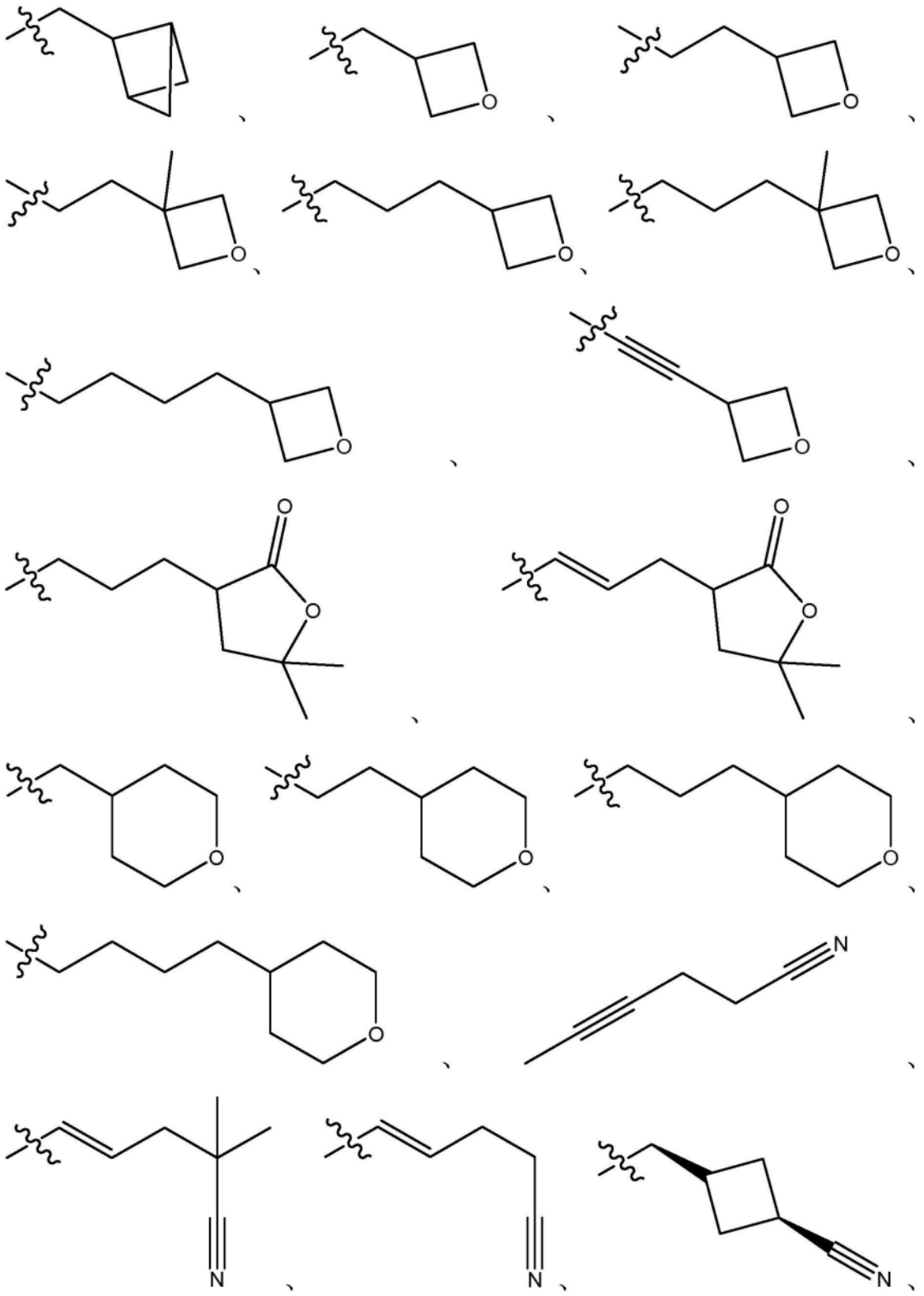
[0380] 在一些实施例中,R<sub>t</sub>和R<sub>v</sub>独立地选自由以下项组成的组:氢、羟基、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COOH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>和-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,或任何两个R<sub>t</sub>一起形成-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-。

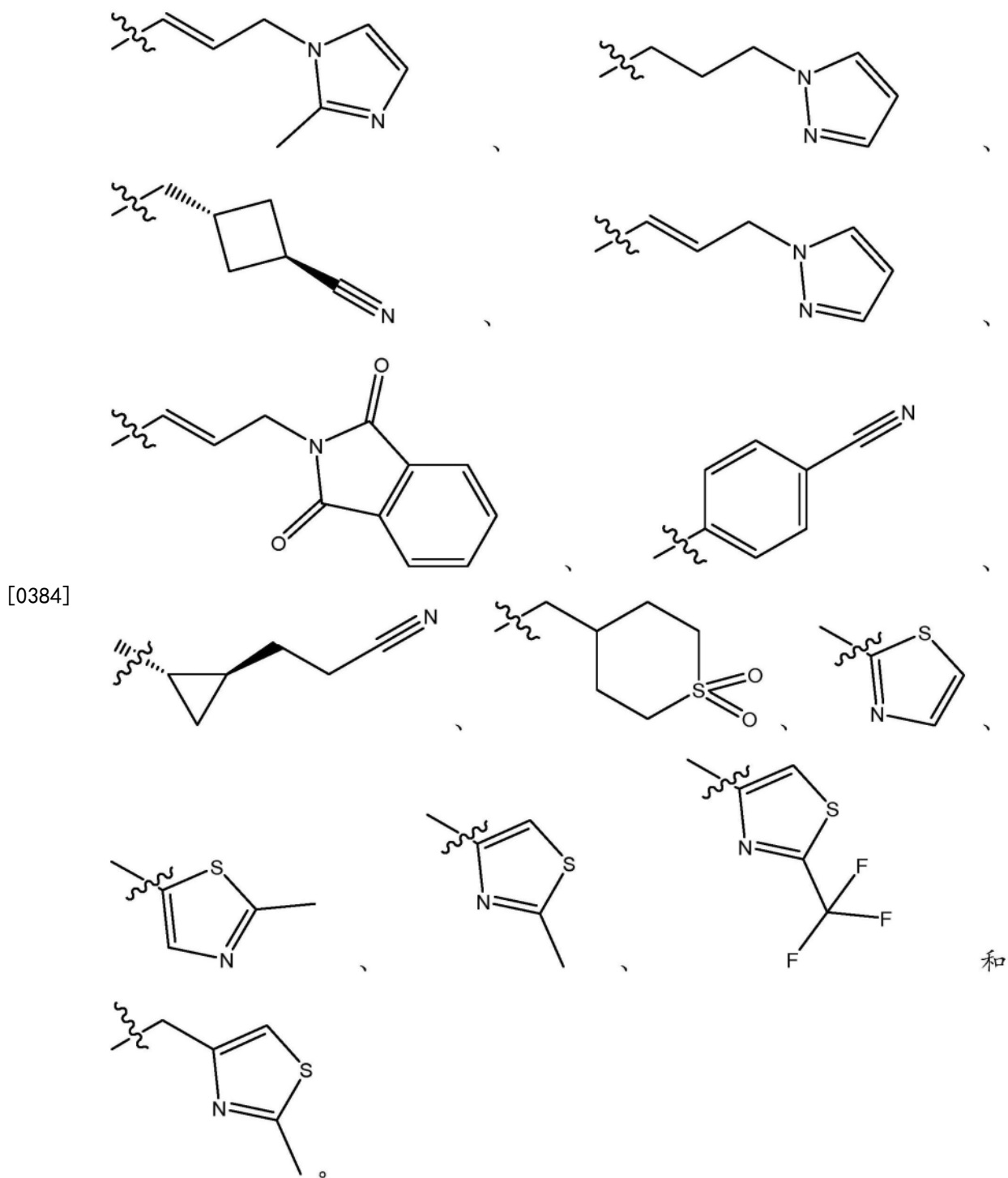
[0381] 在一些实施例中,R<sub>2</sub>选自由以下项组成的组:-Cl、-Br、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、-

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH=CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH=CHCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、



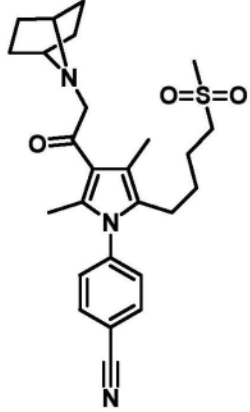
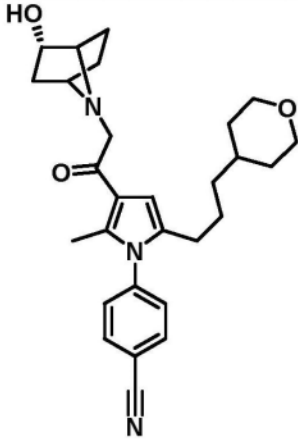
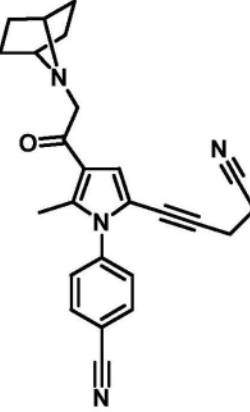
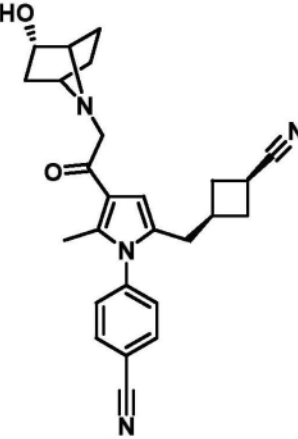
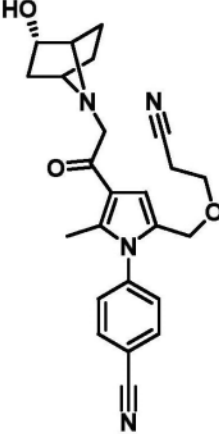
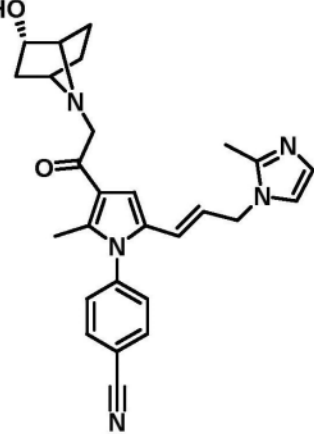
[0383]





[0385] 式(III)的化合物的非限制性实例如下表3所示:

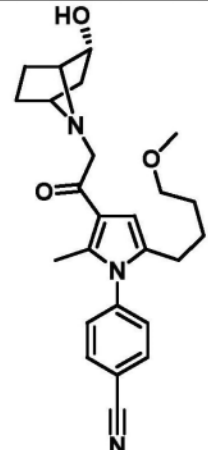
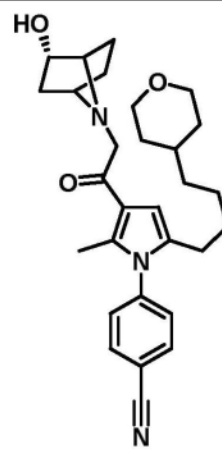
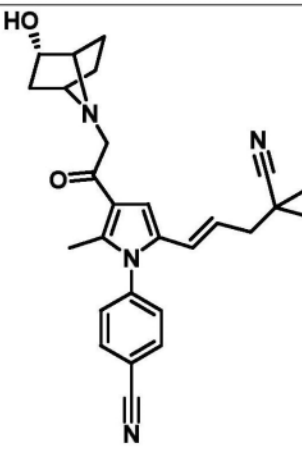
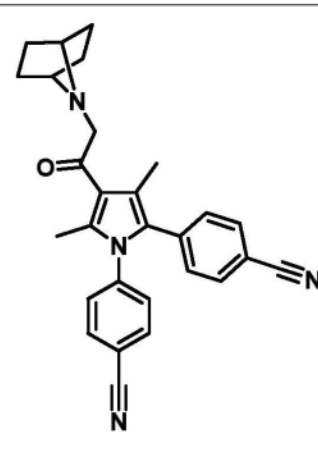
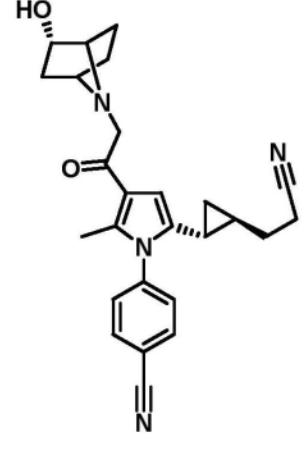
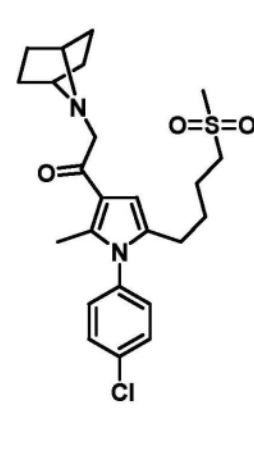
[0386] 表3.

化合物编号	结构	化合物编号	结构
1B		2B	
3B		4B	
5B		6B	

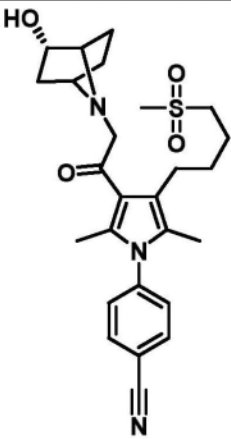
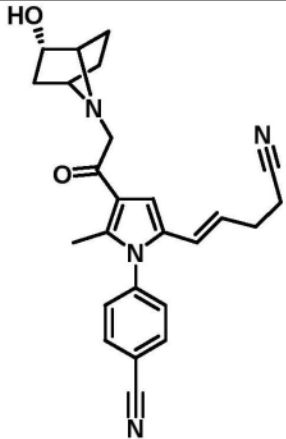
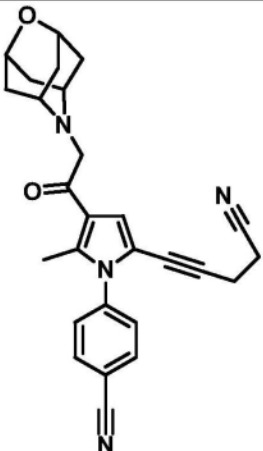
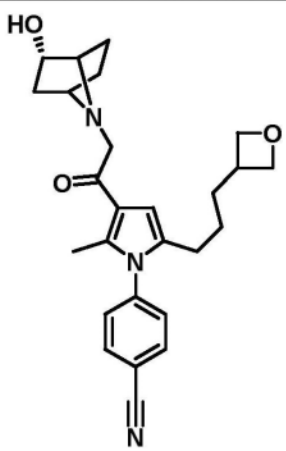
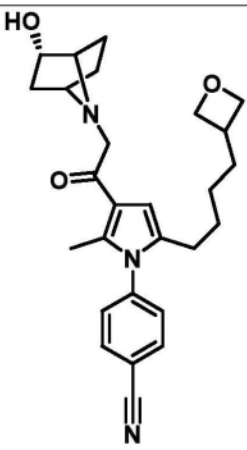
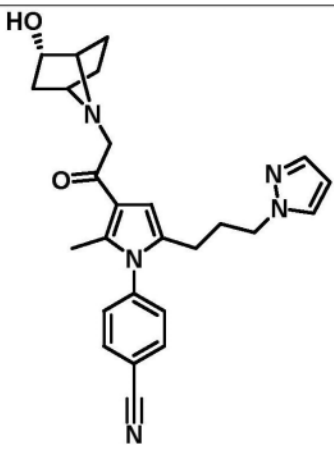
[0387]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
7B		8B	
9B		10B	
11B		12B	

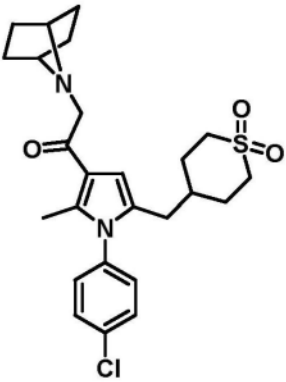
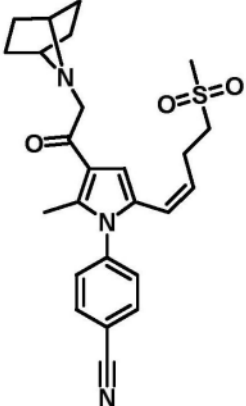
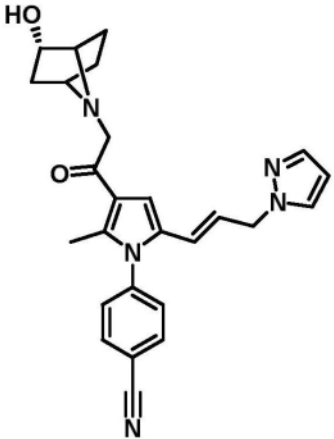
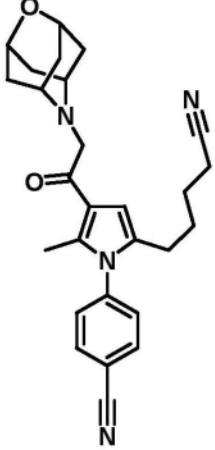
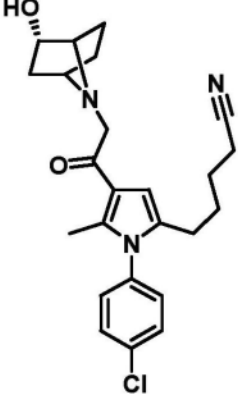
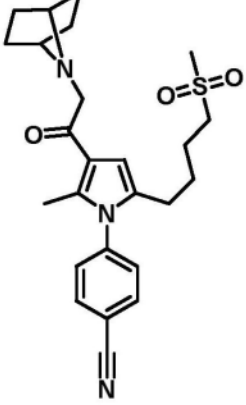
[0388]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
13B		14B	
15B		16B	
17B		18B	

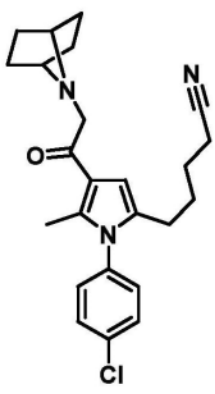
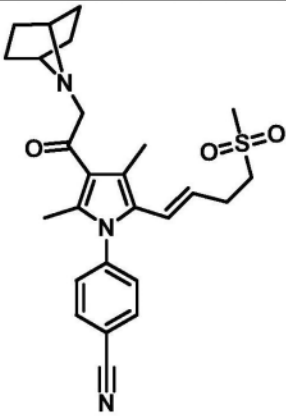
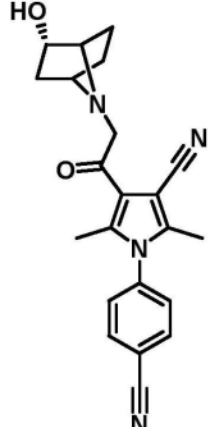
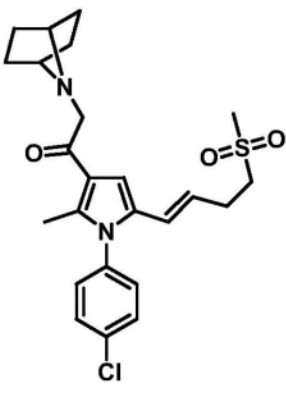
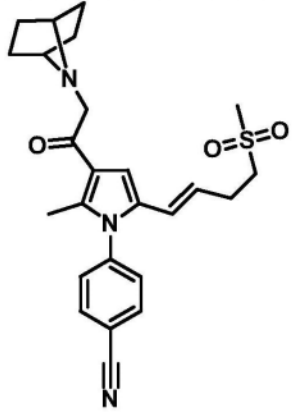
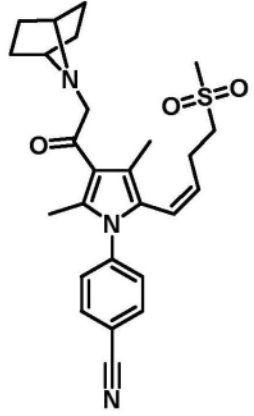
[0389]

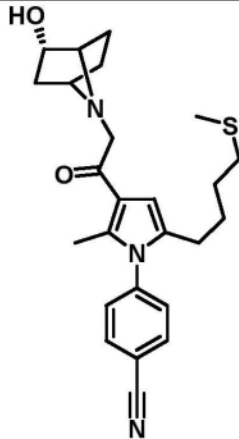
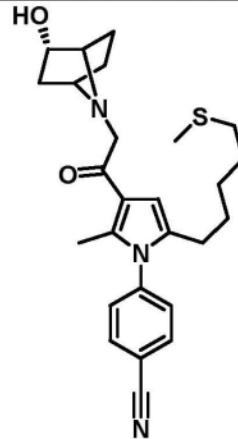
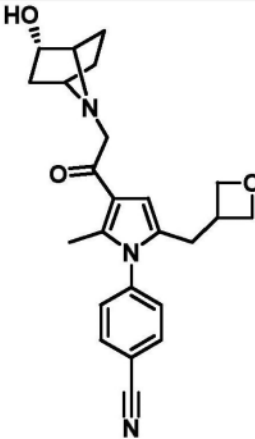
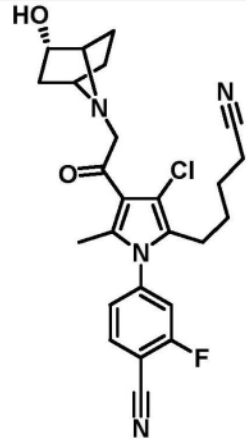
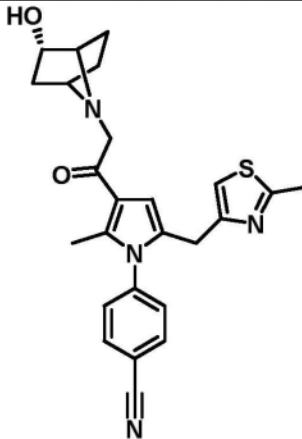
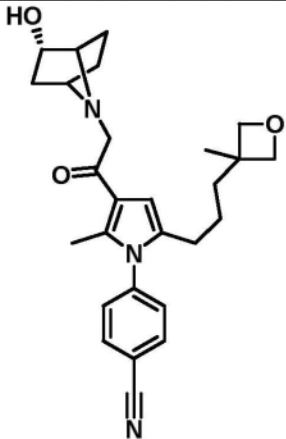
化合物编号	结构	化合物编号	结构
19B		20B	
21B		22B	
23B		24B	

[0390]

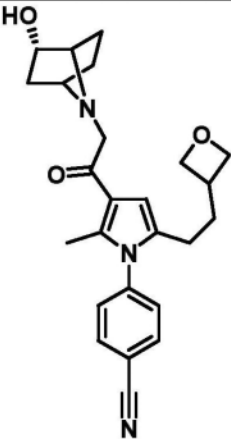
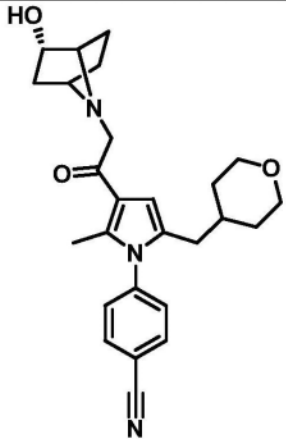
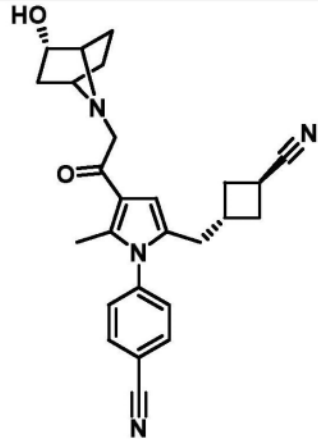
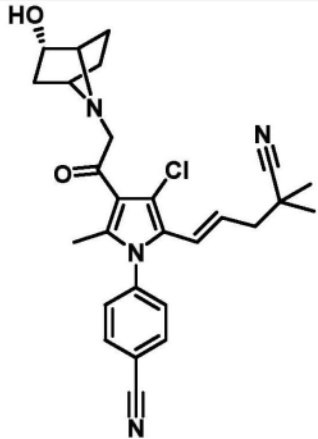
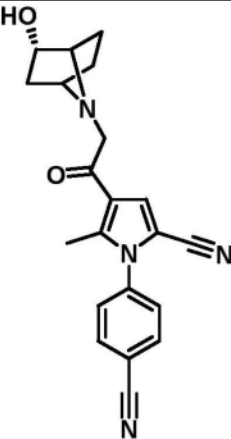
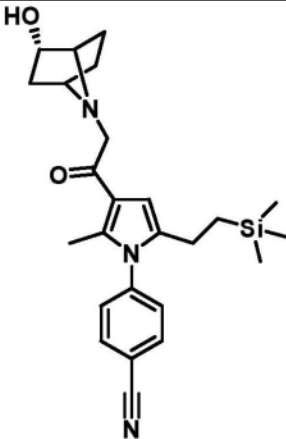
化合物编号	结构	化合物编号	结构
25B		26B	
27B		28B	
29B		30B	

[0391]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
31B		32B	
[0392] 33B		34B	
35B		36B	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
37B		38B	
39B		40B	
41B		42B	

[0393]

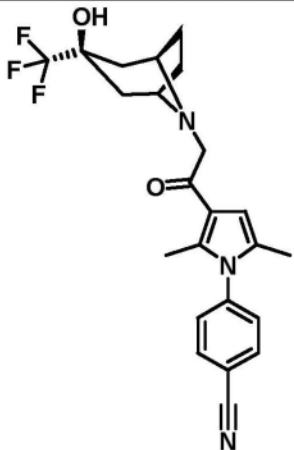
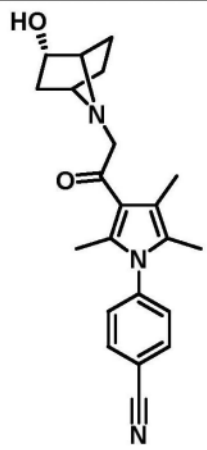
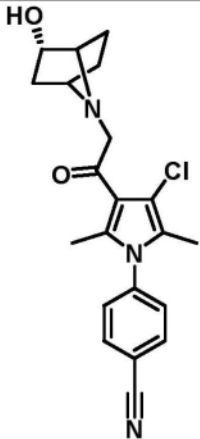
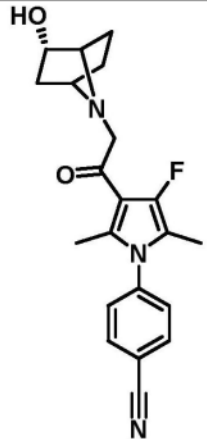
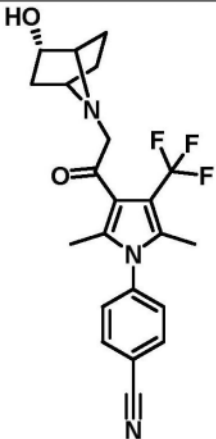
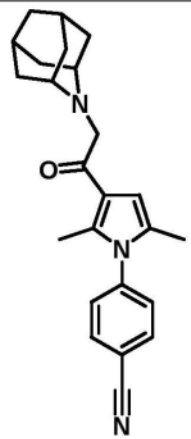
化合物编号	结构	化合物编号	结构
43B		44B	
[0394] 45B		46B	
47B		50B	

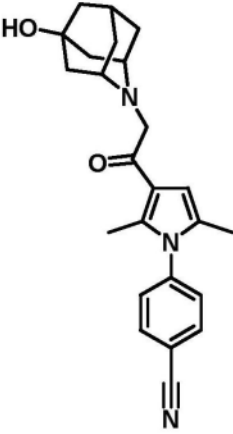
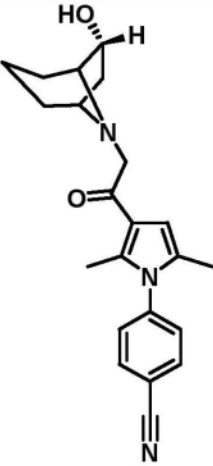
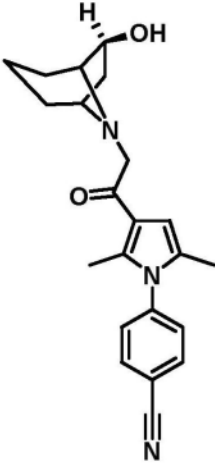
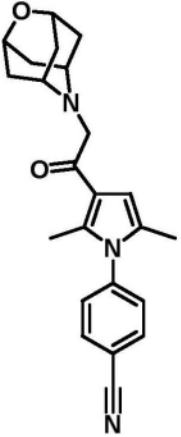
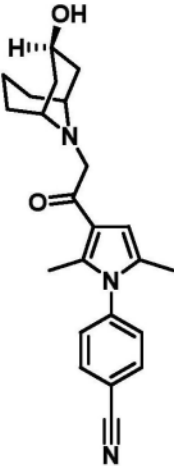
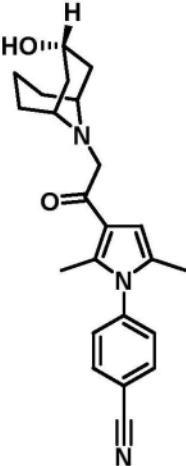
化合物编号	结构	化合物编号	结构
51B		52B	
53B		54B	
55B		56B	

[0395]

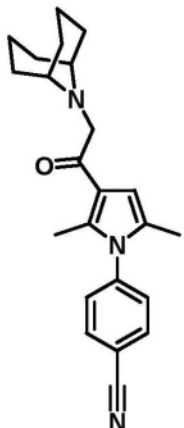
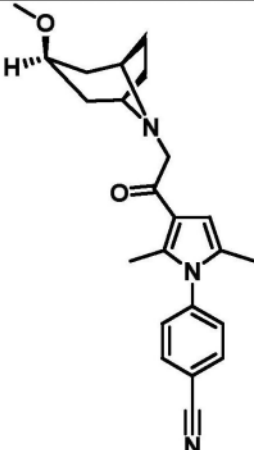
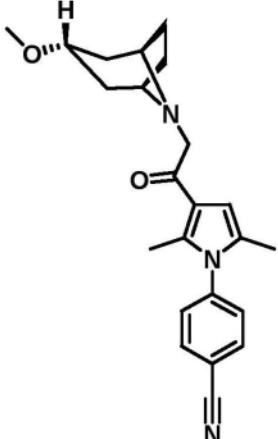
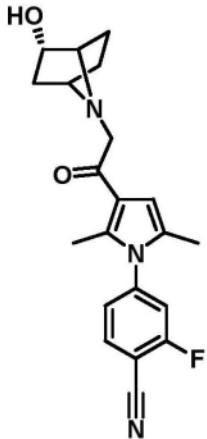
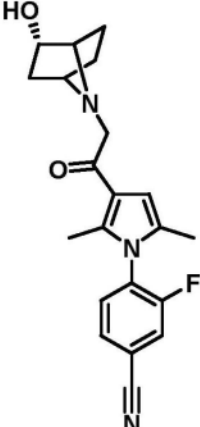
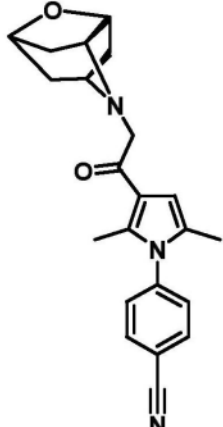
化合物编号	结构	化合物编号	结构
57B		63B	
[0396] 64B		66B	
67B		68B	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
69B		70B	
[0397] 71B		72B	
73B		74B	

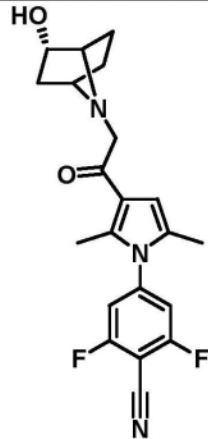
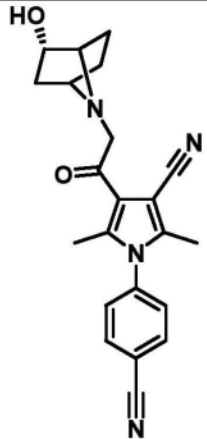
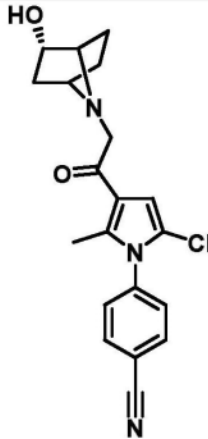
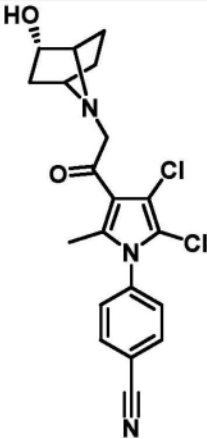
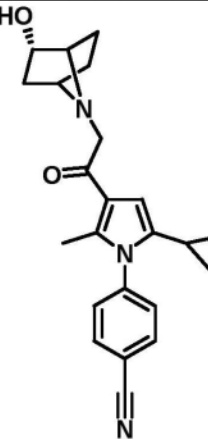
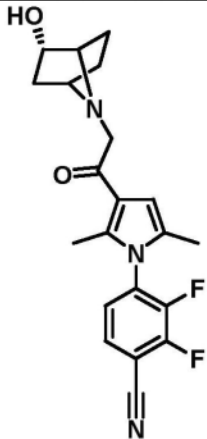
化合物编号	结构	化合物编号	结构
75B		76B	
[0398] 77B		78B	
79B		80B	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
81B		82B	
83B		84B	
85B		86B	

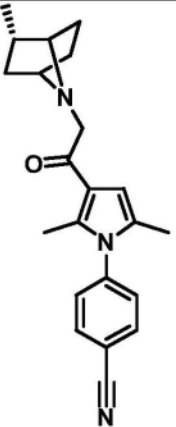
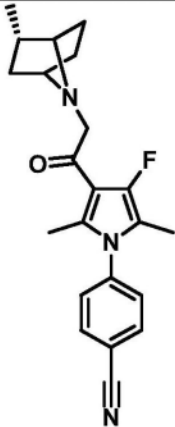
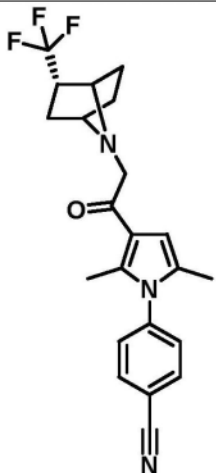
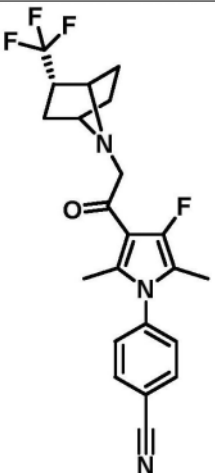
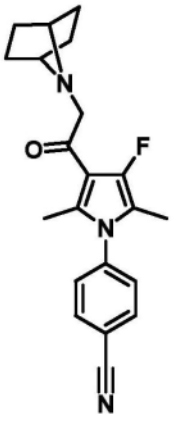
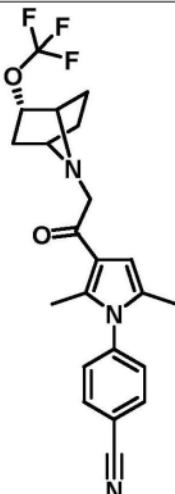
[0399]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
87B		88B	
89B		90B	
91B		92B	

[0400]

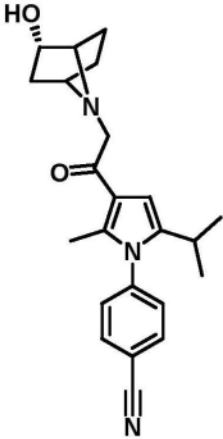
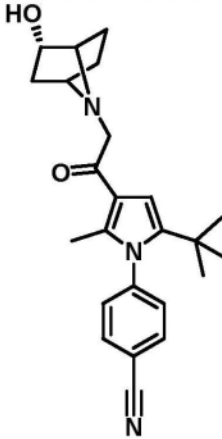
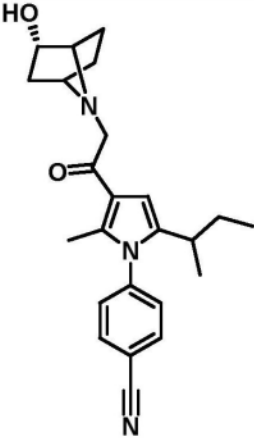
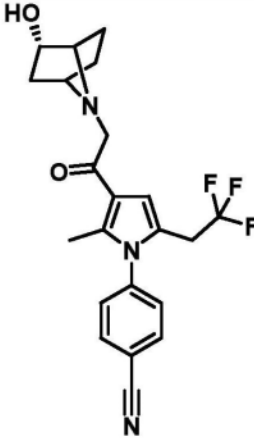
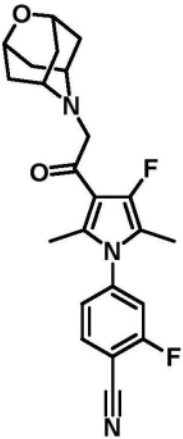
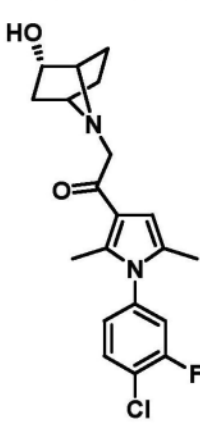
化合物编号	结构	化合物编号	结构
94B		95B	
96B		97B	
98B		99B	

[0401]

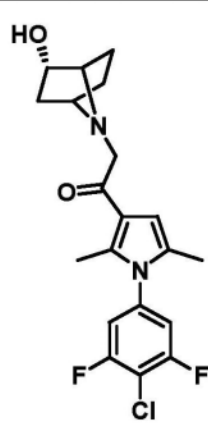
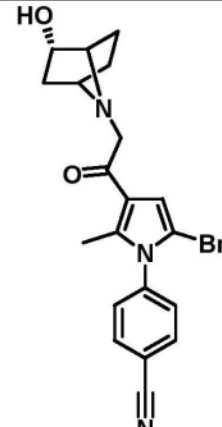
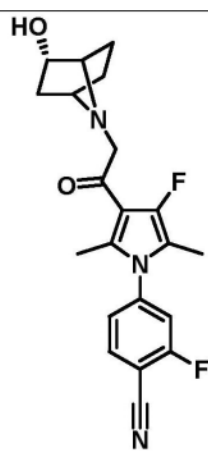
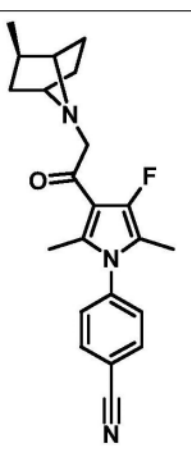
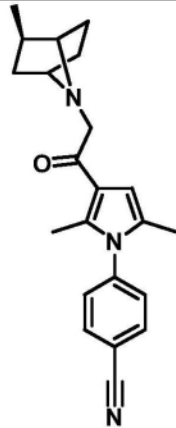
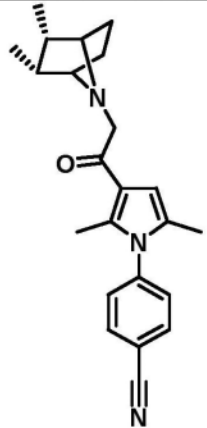
化合物编号	结构	化合物编号	结构
100B		101B	
[0402] 102B		103B	
104B		105B	

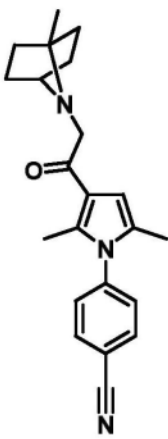
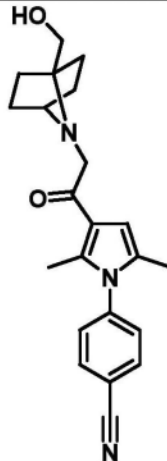
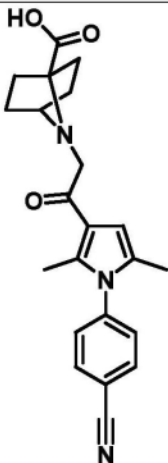
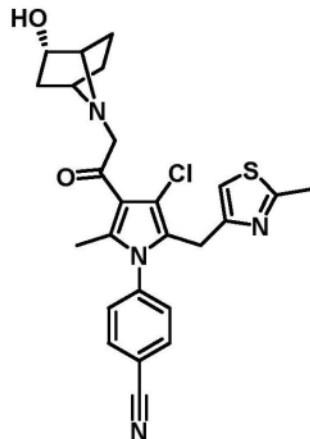
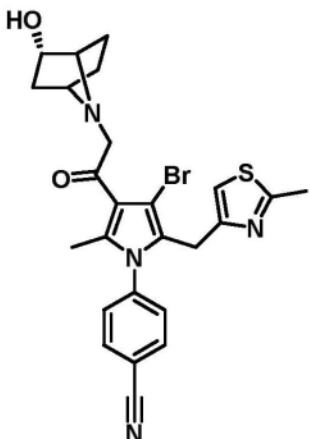
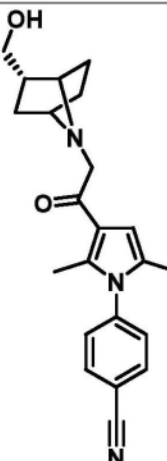
化合物编号	结构	化合物编号	结构
106B		107B	
108B		109B	
110B		111B	

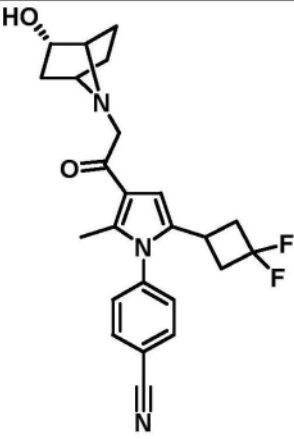
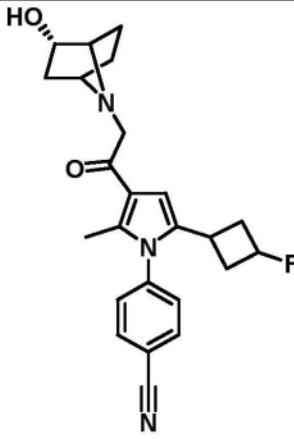
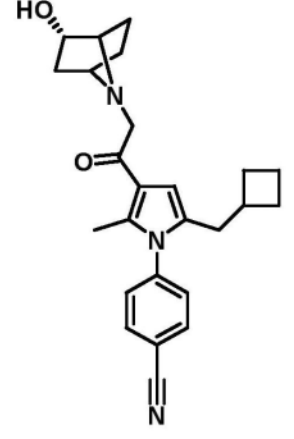
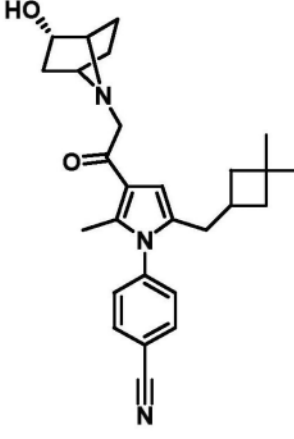
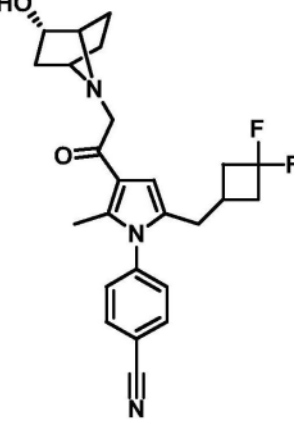
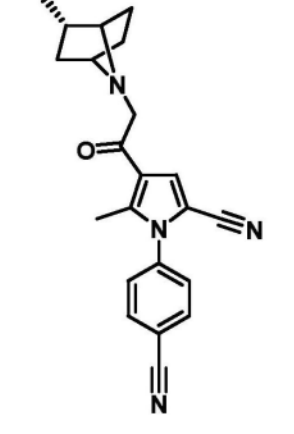
[0403]

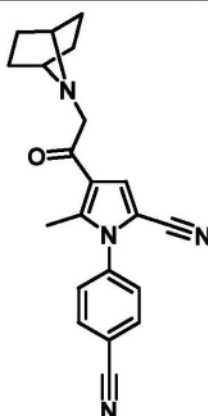
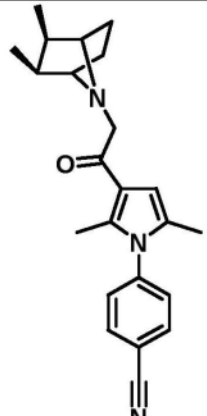
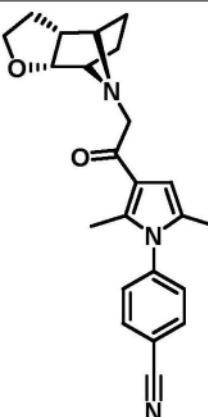
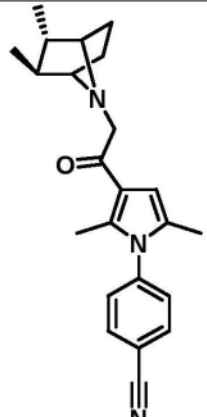
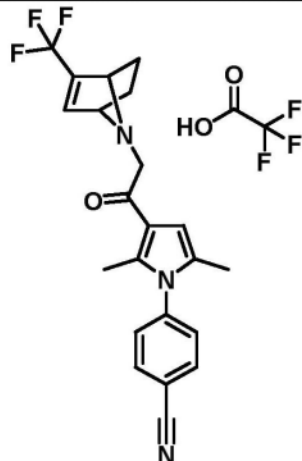
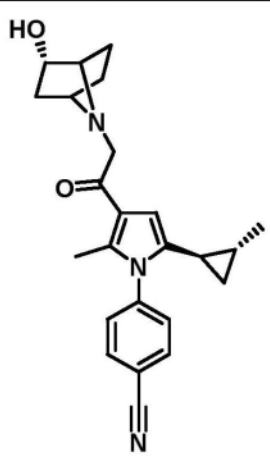
化合物编号	结构	化合物编号	结构
112B		113B	
114B		115B	
116B		117B	

[0404]

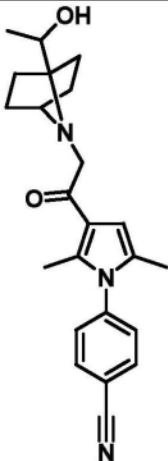
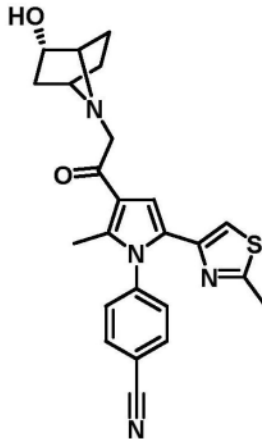
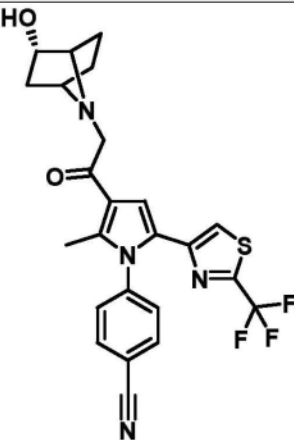
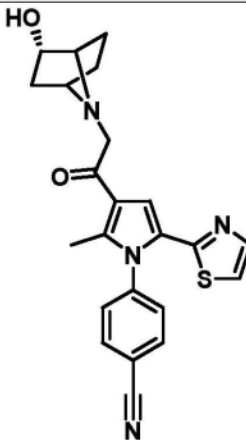
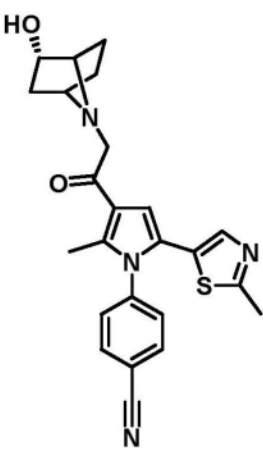
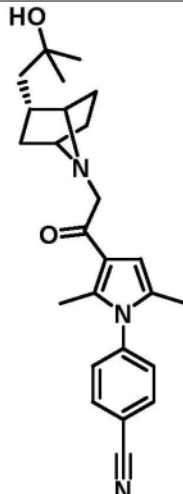
化合物编号	结构	化合物编号	结构
118B		119B	
[0405] 120B		121B	
122B		124B	

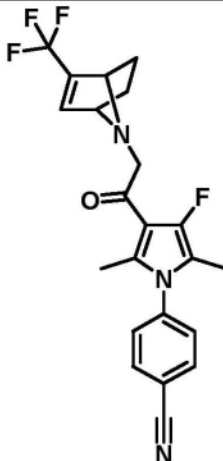
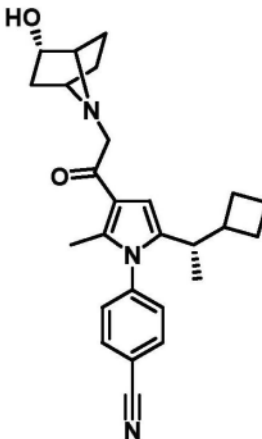
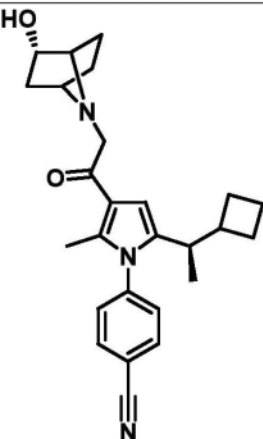
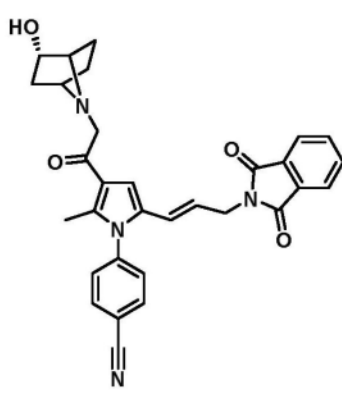
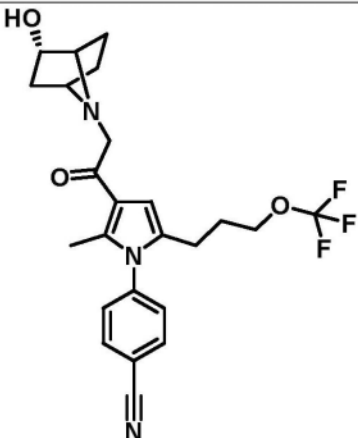
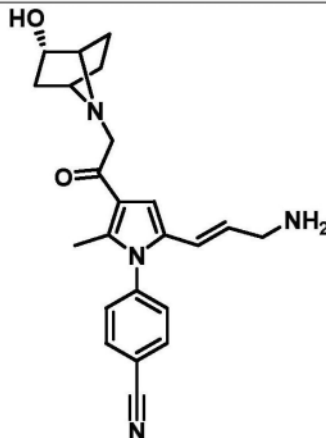
化合物编号	结构	化合物编号	结构
125B		126B	
[0406] 127B		128B	
129B		130B	

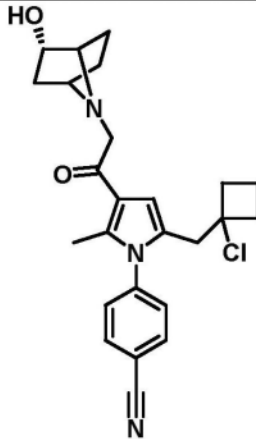
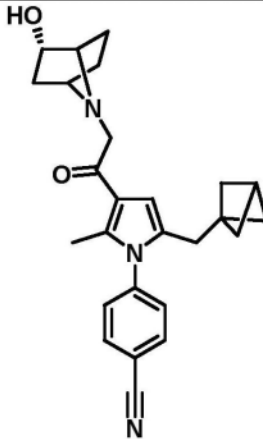
化合物编号	结构	化合物编号	结构
131B		132B	
[0407] 133B		134B	
135B		136B	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
137B		138B	
139B		140B	
141B		142B	

[0408]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
143B		144B	
[0409] 145B		146B	
147B		148B	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
149B		150B	
[0410]	151B	153B	
			
	155B	156B	
			

化合物编号	结构	化合物编号	结构
[0411] 157B		158B	

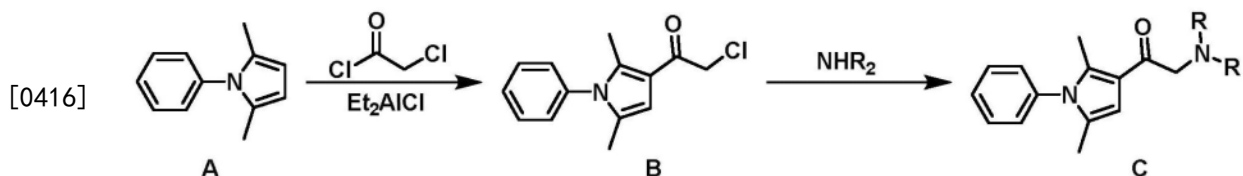
## [0412] 制备方法

[0413] 在一些实施例中,本文所述的可用于合成式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)的化合物的方法,已报道于文献中,例如:1) Banik, B. 等人“Simple Synthesis of Substituted Pyrroles” J. Org. Chem, 2004, 69, 213; 2) Sawada, Y. 等人“Eight-Membered Oxygen Heterocycles by Brook Rearrangement-mediated [3+4] Annulation” Org. Lett. 2004, 6, 2277; 3) Aubé, J. 等人“Synthetic Aspects of an Asymmetric Nitrogen-Insertion Process: Preparation of Chiral, Non-Racemic Caprolactams and Valerolactams. Total Synthesis of (-)-Alloyohimbane” J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4879; 4) Antilla, J. C. 等人“Copper-diamine-catalyzed N-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles, and triazoles” J. Org. Chem. 2004, 69, 5578; 5) Huang, K. H. 等人“Benzene, pyridine, and pyridazine derivatives as HSP-90 inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of proliferative diseases” WO 2008024978; 6) Taylor, J. 等人“Friedel-Crafts Acylation of Pyrroles and Indoles using 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN) as a Nucleophilic Catalyst” Org. Lett. 2010, 12, 5740; 7) Sinha, N. 等人“Preparation of pyrrole derivatives as alpha 7nAChR modulators for treatment of neurological disorders and other diseases” WO 2014203150; 8) Greenhouse, R. 等人“Synthesis of alkylpyrroles by the sodium borohydride reduction of acylpyrroles” J. Org. Chem. 1995, 50, 2961; 9) Stevens, R. W. 等人“Preparation of 3-aminoindole compounds as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors” WO 1999005104; 10) Davidson, J. E. P. 等人“New isoindoline or isoquinoline derivatives, their preparation as pro-apoptotic and antitumor agents and their pharmaceutical compositions containing them” WO 2015011164; 11) Pfaff, U. 等人“Electronically Strongly Coupled Divinylheterocyclic-Bridged Diruthenium Complexes” Chemistry-A European J. 2016, 22, 783; 12) Toguem, S. -M. T. 等人“2,5,6-Trisubstituted N-methylindoles from site-selective Suzuki-Miyaura

cross-coupling, twofold Heck and  $6\pi$ -electrocyclization-dehydrogenation reactions of 2,3,5-tribromo-N-methylpyrrole” Synlett, 2011, 4, 513; 其每一项的内容明确地以引用方式并入本文。

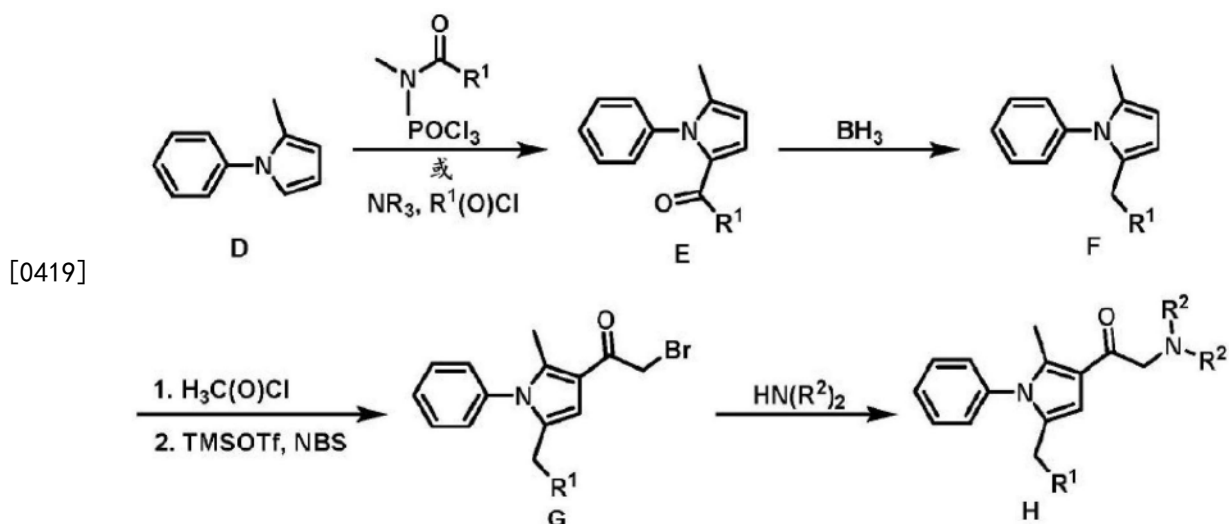
[0414] 制备本发明的式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)和(IIIe)的化合物的示例性合成路线在以下方案1-3中示出。如本领域技术人员将理解的, 可以使用柱色谱法将非对映异构体与反应混合物分离。

[0415] 方案1.



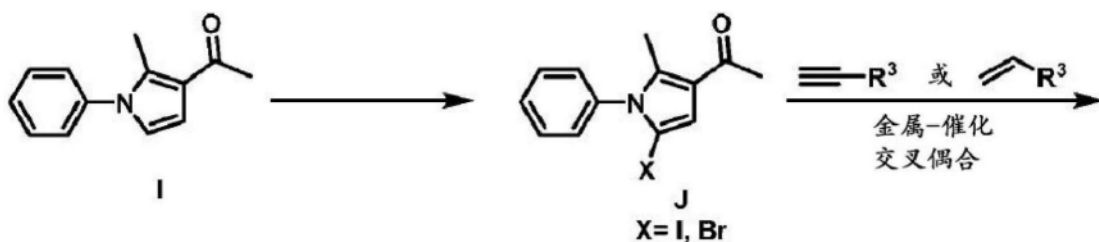
[0417] 如方案1所示, 利用苯胺和适当的二酮进行Paal-Knorr吡咯合成制得吡咯A。<sup>1</sup>用氯乙酰氯和基于铝的路易斯酸(如 $\text{AlCl}_3$ 或二乙基氯化铝)进行Friedel-Crafts酰化反应制得中间体B。氯可以容易地被各种基于 $\text{O}^2$ 、 $\text{N}^3$ 、S和C的亲核试剂取代, 以提供所需的化合物, 诸如分子骨架C。

[0418] 方案2.

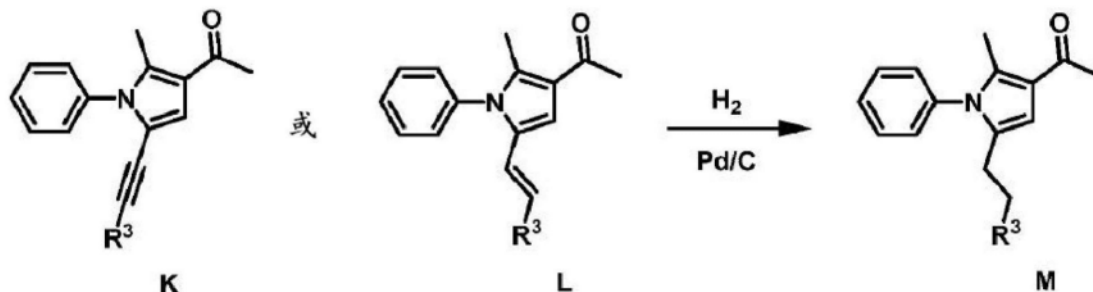


[0420] 方案2中描述了用于制备本发明所述化合物的另一种示例性方法。芳基吡咯D是通过吡咯和适当取代的芳基基团之间的金属催化偶合<sup>4</sup>或亲核芳族取代<sup>5</sup>制备的, 并用酰氯<sup>6</sup>或类似结构的酰胺通过Vilsmeier化学酰化产生酮E。<sup>7</sup>可以用硼烷或相关的硼氢化物试剂将酮E完全还原为吡咯F, 其中如方案1所示, 可以进一步处理吡咯产物F, 以获得本发明的化合物。可替代地, 吡咯F以两步法转化获得溴酮G,<sup>9</sup>将其进一步处理以获得本发明的化合物。

[0421] 方案3.



[0422]



[0423] 方案3描述了制备本发明所述化合物的另一方法。吡咯I是通过类似于为吡咯D(方案2)所示方法制备的,在其5位卤化生成吡咯J。<sup>10</sup>用取代的炔烃或烯烃通过Sonogashira<sup>11</sup>或Heck<sup>12</sup>化学方法分别偶联吡咯J,得到吡咯K和L,其可以如方案1和2中所示直接处理以生成与本发明有关的化合物。可替代地,吡咯K和L可以通过普通的氢化方法还原,并如上所述进行进一步处理,以进一步获得与本发明有关的化合物。

[0424] 定义

[0425] 除非另有说明,否则本文所用的术语“烷基”是指具有指定碳原子数的支链和直链饱和和脂族烃基基团;例如,“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基”表示具有1至10个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、2-甲基丁基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。

[0426] 本文所用的术语“烯基”是指具有指定碳原子数且具有至少一个碳-碳双键的直链和支链部分。

[0427] 本文所用的术语“炔基”是指具有指定碳原子数且具有至少一个碳-碳三键的直链和支链部分。

[0428] 术语“亚烷基”是指二价烷基,例如,-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0429] 术语“亚烯基”是指二价烯基,例如,-CH=CH-。

[0430] 术语“亚炔基”是指二价炔基。

[0431] 本文所用的术语“环烷基”是指具有3个或更多个碳原子(例如3至12、或3至10、或3至8、或3至7、或3至6个碳原子)的环状烷基部分。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和金刚烷基。

[0432] 本文所用术语“环烯基”是指具有3个或更多个碳原子(例如3至12、或3至10、或3至8、或3至7、或3至6个碳原子)的环状烯基部分。

[0433] 本文所用术语“环炔基”是指具有5个或更多个碳原子(例如5至12、或5至10或5至8个碳原子)的环状炔基部分。

[0434] 术语“杂环”是指其中一个或多个环原子是杂原子并且不是芳香族的环系统。术语“杂环”涵盖杂环烷基、杂环烯基、杂双环烷基、杂双环烯基、杂多环烷基、杂多环烯基等。术语“杂环”包括稠环、螺环或桥连的杂环环系统。在某些方面,杂环是双环、三环或四环系统。

杂环烷基是指在环内包含一个或多个杂原子(O、S或N)的环烷基基团。本文所用的杂环烯基是指在环内包含一个或多个杂原子(O、S或N)的环烯基基团。杂双环烷基是指在环内包含一个或多个杂原子(O、S或N)的双环烷基基团。本文所用的杂双环烯基是指在环内包含一个或多个杂原子(O、S或N)的双环烯基基团。杂环可以具有3个或更多个原子。例如,杂环可以是3至15元杂环。在一些实施例中,杂环是3至12元杂环。在其他方面,杂环是4至12元杂环或4至10元杂环。前述杂环基团可以是C-连接的或杂原子连接的(在可能的情况下)。本文所用的术语N-杂环表示杂环基基团是N-连接的(氮-连接的)。

[0435] 环烷基、环烯基、杂环基还包括与以上针对这些各个类别各自所述的基团相似的基团,但是其被一个或多个氧代部分取代。

[0436] 本文所用的术语“芳基”是指单环或多环芳香族碳环系统。多环芳基是包含至少一个芳香环的多环系统。多环芳基可以包含稠环、共价连接的环或其组合。术语“芳基”包括芳香基,诸如苯基、萘基、茛基、四氢萘基和茛满基。芳基基团可以是取代的或未取代的。在一些实施例中,芳基是 $C_4$ - $C_{10}$ 芳基。在一些实施例中,芳基是苯基。

[0437] 本文所用的术语“杂芳基”是指在环内包含一个或多个杂原子(O、S或N)的芳香族碳环基团。杂芳基基团可以是单环或多环的。杂芳基基团可以另外被取代或未被取代。本发明的杂芳基基团还可以包括被一个或多个氧代部分取代的环系统。多环杂芳基可以包含稠环、共价连接的环或其组合。多环杂芳基是包括至少一个芳香环的多环系统,所述芳香环在环内包含一个或多个杂原子。在某些方面,杂芳基是双环、三环或四环系统。多环芳基可以包含稠环、共价连接的环或其组合。杂芳基基团的实例包括但不限于:吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吡唑基、吡嗪基、酞嗪基、三嗪基、异吡啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、萘啶基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、吡咯并嘧啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基和氮杂吡啶基。前述杂芳基基团可以是C-连接的或杂原子连接的(在可能的情况下)。例如,衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(N-连接)或吡咯-3-基(C-连接)。在一些实施例中,杂芳基是4至12元杂芳基。在另一些实施例中,杂芳基是4至10元杂芳基。

[0438] “桥连N-杂环”是指包含至少一个环氮原子并且具有至少一个桥的多环(诸如双环)杂环系统;所述桥连N-杂环可以是饱和的或部分不饱和的。优选地,桥连N-杂环是双环、三环或四环系统。“桥”是原子或连接两个桥头的原子的直链,其中“桥头”是与三个或三个以上骨架原子(不包括氢)键合的环系统的任何骨架原子。在一些实施例中,桥连N-杂环具有6至12个环成员,包括至少一个环氮原子,并且可以包含一个或多个附加的环杂原子。桥连N-杂环基团在本领域中是众所周知的,包括本文所述的那些,包括本文所述的具体实例化合物中的那些,例如在以下表和实例中所示的那些。在一些实施例中,取代基“Z”的桥连N-杂环被N-连接(通过环氮原子)到式(I)中的亚甲基基团。

[0439] 术语“取代的”是指通过使用取代基独立地取代一个、两个或三个或更多个氢原子进行取代,所述取代基包括但不限于- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基、- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基、- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基、- $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、- $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、 $C_3$ - $C_{12}$ 环炔基、-杂环、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-CN、-NH<sub>2</sub>、氧代、硫

代、 $-\text{NHR}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_x$ 、二烷基氨基、二芳基氨基、二杂芳基氨基、 $-\text{OR}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_x$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}_y$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{NHC}_2\text{O}_2\text{R}_y$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}_x$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}_x$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}_x$ 、 $(\text{C}=\text{NR}_x)\text{R}_x$ ； $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ 、 $-\text{NR}_x\text{CO}_2\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{S})\text{NHR}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{NH})\text{NHR}_x$ 、 $-\text{NR}_x\text{C}(\text{NH})\text{R}_x$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_x)\text{NHR}_x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_y$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_y$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}_x$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_x)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、-芳基、-芳基烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-杂环、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -环烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ -环烯基、 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -卤代烷基、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ -卤代烷基、-聚烷氧基烷基、-聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_x$ 、-甲硫基甲基、或甲硅烷基，其中 $\text{R}_x$ 选自由氢、 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、-芳基、-杂芳基和-杂环组成的组，以及 $\text{R}_y$ 选自由以下项组成的组：氢、 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基、 $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、-芳基、-杂芳基、-杂环、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 烯基、 $-\text{NH}-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基、 $-\text{NH}-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ 环烷基、 $-\text{NH}$ -芳基、 $-\text{NH}$ -杂芳基和 $-\text{NH}$ -杂环。应当理解，芳基、杂芳基、烷基等可以被进一步取代。

[0440] 本文所用的术语“卤代烷基”是指具有1至 $(2n+1)$ 个取代基的烷基，所述取代基独立地选自F、Cl、Br或I，其中n是烷基基团中最大碳原子数。

[0441] 如本领域技术人员应理解的，“H”是氢的符号、“N”是氮的符号、“S”是硫的符号、“O”是氧的符号。“Me”是甲基的缩写。

[0442] 任选地取代的芳基的非限制性实例是苯基、取代的苯基、萘基和取代的萘基。

[0443] 本文所述的某些化合物包含一个或多个不对称中心，以及因此可以产生对映异构体、非对映异构体、和其他可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。本发明旨在包括所有这些可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间体混合物。旋光的(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术离析。“异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅原子在空间中排列方式不同的异构体。“对映异构体”是一对彼此互不重叠的镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。在适当的情况下，术语“(±)”用于表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子，但彼此不是镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定的。当化合物是纯的对映异构体时，手性碳各自的立体化学可由R或S来指定。其绝对构型未知的已离析化合物可根据其旋转钠D线波长的平面偏振光的方向(右旋或左旋)而指定为(+)或(-)。当本文所述的化合物含有烯键式双键或其他几何不对称中心时，除非另有说明，否则旨在表示这些化合物同时包含E和Z几何异构体。同样，也旨在包含所有互变异构形式。

[0444] 术语“对映体纯的”是指化合物的立体异构体的组合物。例如，立体化学纯的的组合物是不含或基本上不含该化合物的其他立体异构体的组合物。在另一实例中，对于一个手性中心的化合物，该化合物的对映体纯的组合物不含或基本上不含另一种对映体。在另一实例中，对于具有两个手性中心的化合物，对映体纯的组合物不含或基本上不含其他非对映异构体。

[0445] 在描述或描绘特定的立体化学时，其意指特定对映异构体相对于其他对映异构体过量存在。当在特定位置具有R构型的化合物与在该位置具有S构型的化合物相比过量存在，则化合物具有R构型。当在特定位置具有S构型的化合物与在该位置具有R构型的化合物

相比过量存在,则化合物具有S构型。

[0446] 同样,也旨在包含所有互变异构形式。在描述或描绘特定化合物时,其旨在涵盖该化学结构以及该结构的互变异构体。

[0447] 应当理解,构成本发明化合物的原子旨在包括这些原子的同位素形式。本文所用的同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。氢的同位素包括例如氘和氚,以及碳的同位素包括例如<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。因此,本发明涵盖多个实施例,其中式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物的一个或多个氢原子被氘取代。本发明还涵盖多个实施例,其中式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物的一个或多个碳原子被硅原子取代。

[0448] 本发明另外涵盖多个实施例,其中式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物的一个或多个氮原子被氧化为N-氧化物。

[0449] 本发明涵盖本文所述化合物的药用盐。因此,在某些方面,本发明涉及本发明化合物的药用盐及其药物组合物。“药用盐”包括所公开的化合物与酸或碱之间反应的含离子键的产物,其适合施用于受试者。药用盐是本领域已知的,并且描述于例如Berge等人(1977), *Pharmaceutical Salts*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(1):1-19,其内容以引用方式并入本文。药用盐的非限制性实例是含有胺或其他碱性基团的化合物的酸盐,其可以通过使化合物与合适的有机或无机酸反应而获得。药用盐的实例也可以是金属盐,包括但不限于钠、镁、钙、锂和铝盐。药用盐的其他实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐、或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、三氟乙酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸(诸如谷氨酸)的盐。在一些方面,本发明涉及式(I)化合物的三氟乙酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐或乙酸盐。当化合物包含酸官能团(诸如-C(O)OH或-SO<sub>3</sub>H)时,也可以与合适的有机碱形成盐。适用于与本发明的化合物形成药用碱加成盐的此类碱包括无毒且强度足以与酸官能团反应的有机碱。这样的有机碱是本领域已知的,并且包括氨基酸,诸如精氨酸和赖氨酸、单乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺、胆碱、单烷基胺、二单烷基胺和三烷基胺,诸如甲胺、二甲胺和三甲胺、胍、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡萄糖胺、N-甲基哌嗪、吗啉、乙二胺、三(羟甲基)氨基甲烷等。

[0450] 本发明还包括本文描述的化合物的水合物,包括例如本文描述的化合物的溶剂化物,包含该溶剂化物的药物组合物和该溶剂化物的使用方法。在一些实施例中,本发明是式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物的溶剂化物、或其药物组合物。

[0451] 本发明还包括本文所述化合物的前药,例如,式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物的前药、或其任何药物组合物、或前药的使用方法。

[0452] 本发明另外包括本文所述的化合物的包合物、包含包合物的药物组合物、以及包合物的使用方法。在一些实施例中,本发明涉及式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物的包合物、或其药物组合物。

[0453] 治疗方法

[0454] 本发明涵盖用于抑制Usp14蛋白的去泛素化活性的方法,包括使Usp14蛋白与本文所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药接触,其量足以抑制Usp14蛋白的去泛素化活性。在某些实施例中,使细胞与本文所述的化合物或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药接触,其量足以抑制Usp14蛋白的去泛素化活性。

[0455] 在其他方面,本发明涉及用于治疗受试者的病症的方法,该病症可以通过抑制Usp14而得到改善,包括向所述受试者施用有效量的本文所述的任何化学式的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0456] 本发明还涵盖用于增强细胞的蛋白酶体对蛋白质的降解的方法,包括使细胞与本文所述化合物或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药接触,其量足以增强蛋白酶体对蛋白质的降解。

[0457] 在一些实施例中,本发明包括药物组合物,其包含药用载体或赋形剂和本文所述的化合物。式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物、或药用盐、溶剂化物、包合物或前药、或本文所述化合物可以在包含药用载体或赋形剂的药物组合物中施用。可以基于治疗应用中组合物的预期施用途径来选择赋形剂。组合物的施用途径取决于待治疗的病症。例如,静脉注射可优选用于治疗系统性障碍,而口服施用可优选用于治疗胃肠道障碍。施用途径和待施用的组合物的剂量可以由技术人员在不进行过多实验的情况下结合标准剂量反应研究来确定。在进行这些确定时要考虑的相关情况包括待治疗的一种或多种病症,待施用组合物的选择,个体患者的年龄、体重和反应,以及患者症状的严重程度。

[0458] 药物组合物(其包括式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物,或药用盐、溶剂化物、包合物或前药、或本文所述的化合物)可以通过多种途径施用,包括但不限于肠胃外、口服、肺、眼、鼻、直肠、阴道、耳、局部、颊、经皮、静脉内、肌内、皮下、皮内、眼内、脑内、淋巴内、关节内、鞘内和腹膜内。

[0459] 制剂

[0460] 取决于所需的制剂,组合物还可以包含药用无毒载体或稀释剂,其定义为通常用于配制施用于动物或人类的药物组合物的载剂。选择稀释剂以不影响药理剂或组合物的生物活性。这样的稀释剂的实例是蒸馏水、生理性磷酸盐缓冲盐水、Ringer's溶液、右旋糖溶液和Hank's溶液。另外,药物组合物或制剂还可以包含其他载体、佐剂、或无毒、无治疗、无免疫原性的稳定剂等。药物组合物还可以包括大的缓慢代谢的大分子诸如蛋白质、多糖(诸如壳聚糖、聚乳酸、聚乙醇酸)和共聚物(诸如乳胶官能化的SEPHAROSE™、琼脂糖、纤维素等)、聚氨基酸、氨基酸共聚物、和脂质聚集体(诸如油滴或脂质体)。

[0461] 该组合物可以肠胃外施用,诸如通过静脉内、肌肉内、鞘内或皮下注射。肠胃外施

用可以通过将组合物掺入溶液或悬浮液中来完成。这样的溶液或悬浮液也可以包括无菌稀释剂,诸如注射用水、盐溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂。肠胃外制剂还可以包括抗菌剂(例如像苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯)、抗氧化剂(例如像抗坏血酸或亚硫酸氢钠)和螯合剂(诸如EDTA)。也可以加入缓冲剂(诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐)和用于调节张力的试剂(诸如氯化钠或葡萄糖)。肠胃外制剂可以装入玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0462] 另外,组合物中可以存在辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、表面活性剂、pH缓冲物质等。药物组合物的其他组分是石油、动物、植物或合成来源(例如花生油、大豆油和矿物油)。通常,二元醇(诸如丙二醇或聚乙二醇)是优选的液体载体,特别是对于可注射溶液。

[0463] 可注射制剂可以制成液体溶液或悬浮液形式;还可以制备适合于在注射之前溶解或悬浮在液体载体中的固体形式。还可以将制备物乳化或包封在脂质体或微粒(诸如聚丙交酯、聚乙交酯或共聚物)中,以增强佐剂作用[Langer, *Science* 249:1527, 1990和Hanes, *Advanced Drug Delivery Reviews* 28:97-119, 1997]。本文所述的组合物和药理剂可以以贮库注射物或植入制备物的形式施用,其可以以允许活性成分持续或搏动释放的方式配制。

[0464] 适用于其他施用方式的其他制剂包括口服、鼻内和肺部制剂、栓剂、经皮施用和眼部递送。对于栓剂,粘合剂和载体包括例如聚亚烷基二醇或甘油三酸酯;此类栓剂可以由包含约0.5%至约10%、优选地约1%至约2%范围内的活性成分的混合物形成。口服制剂包括赋形剂,诸如药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。局部应用可以导致经皮或皮内递送。经皮递送可以使用皮肤贴剂或传递体来实现。[Paul等人, *Eur. J. Immunol.* 25:3521-24, 1995; Cevc等人, *Biochem. Biophys. Acta* 1368:201-15, 1998]。

[0465] 为了口服治疗施用,药物组合物可以与赋形剂结合,并以片剂、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂、口香糖等形式使用。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等也可以包含粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂和调味剂。粘合剂的一些实例包括微晶纤维素、黄芪胶或明胶。赋形剂的实例包括淀粉或乳糖。崩解剂的一些实例包括藻酸、玉米淀粉等。润滑剂的实例包括硬脂酸镁或硬脂酸钾。助流剂的一个实例是胶体二氧化硅。甜味剂的一些实例包括蔗糖、糖精等。调味剂的实例包括薄荷、水杨酸甲酯、桔调味剂等。制备这些各种组合物所用的材料应为药学上纯的,并且其使用量无毒。在另一个实施例中,组合物以片剂或胶囊形式施用。

[0466] 各种其他材料可以作为包衣存在或改变剂量单位的物理形式。例如,片剂可以用虫胶、糖或两者来包衣。糖浆剂或酞剂除活性成分外还可以包含蔗糖(作为甜味剂)、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯(作为防腐剂)、染料和调味剂(诸如樱桃或桔调味剂)等。对于阴道施用,药物组合物可以以子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式存在。

[0467] 药物组合物也可以通过鼻施用。本文所用的经鼻施用或鼻施用包括将所述组合物施用至患者的鼻道或鼻腔的粘膜。本文所用的用于鼻施用组合物的药物组合物包括治疗有效量的通过众所周知的方法制备的化合物,例如其以鼻喷雾剂、滴鼻剂、悬浮液、凝胶、软膏、乳膏或散剂的形式施用。组合物的施用也可以使用鼻棉塞或鼻海绵进行。

[0468] 对于局部施用,合适的制剂可以包括生物相容性油、蜡、凝胶、散剂、聚合物或其他液体或固体载体。可以通过直接施用于受影响的组织来施用这样的制剂,例如,可以将用于治疗结膜组织感染的液体制剂逐滴施用于受试者的眼睛,或者可以将乳膏制剂施用于皮肤。

[0469] 直肠施用包括将药物组合物施用到直肠或大肠中。这可以使用栓剂或灌肠剂来完成。栓剂可以通过本领域已知的方法容易地制备。例如,可以通过将甘油加热到约120°C,将药物组合物溶解在甘油中,混合加热的甘油,然后加入纯净水,然后将热混合物倒入栓剂模具中来制备栓剂。

[0470] 经皮施用包括通过皮肤经皮吸收的组合物。经皮制剂包括贴剂、软膏、乳膏、凝胶、药膏等。

[0471] 除了向主要功能是与外部环境进行气体交换的任何部分、组织或器官施用本文所述的制剂的通常含义外,为了本发明的目的,“肺”还意指包括取决于呼吸道的组织或腔体,特别是鼻窦。对于肺部施用,考虑了包含活性剂的气雾制剂、手动泵喷雾剂、雾化剂或加压定量吸入剂、以及干粉制剂。这种类型的合适制剂还可以包括其他试剂,诸如抗静电剂,以将所公开的化合物维持为有效气雾剂。

[0472] 用于递送气雾剂的药物递送装置包括合适的具有计量阀的气雾剂罐和致动器壳体,所述气雾剂罐具有如上所述的药物气雾剂,所述致动器壳体适于保持该罐并允许药物递送。药物递送装置中的罐的顶部空间大于罐总体积的约15%。通常,意在用于肺部施用的化合物在溶剂、表面活性剂和推进剂的混合物中溶解、悬浮或乳化。将混合物维持在已用计量阀密封的罐中的压力下。

[0473] 本发明还涵盖治疗患有与蛋白质稳态功能障碍有关的病症的患者的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的化合物。

[0474] “治疗”(treating或treatment)包括预防或延缓疾病的症状、并发症或生化指标的发作,减轻或改善症状,或阻止或抑制疾病、病症或障碍的进一步发展。“受试者”是待治疗或需要治疗的动物。“患者”是需要治疗的人类受试者。

[0475] “有效量”是指足以实现所需的和/或列举的作用的试剂的量。在治疗剂的背景中,“有效量”的治疗剂足以改善一种或多种障碍的症状和/或防止障碍的进展,引起障碍消退和/或实现所需效果。

[0476] 本文所用的术语“抑制”或“减少”涵盖通过直接或间接手段导致净减少。术语“增加”或“增强”是指通过直接或间接手段产生净收益。

[0477] 本发明涵盖与蛋白稳态功能障碍有关的病症的治疗。蛋白稳态是指蛋白质稳态。蛋白质稳态功能障碍是蛋白质错误折叠、蛋白质聚集、蛋白质运输缺陷或蛋白质降解的结果。可能存在蛋白稳态功能障碍的示例性蛋白质,例如可以以错误折叠的状态存在,包括但不限于:葡萄糖脑苷脂酶、己糖胺A、囊性纤维化跨膜电导调节剂、天冬氨酰葡萄糖胺酶、 $\alpha$ -半乳糖苷酶A、半胱氨酸转运蛋白、酸性脑神经酰胺酶、酸性 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、保护蛋白、组织蛋白酶A、酸性 $\beta$ -葡萄糖苷酶、酸性 $\beta$ -半乳糖苷酶、艾杜糖醛酸2-硫酸酯酶、 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶、半乳糖脑苷脂酶、酸性 $\alpha$ -甘露糖苷酶、酸性 $\beta$ -甘露糖苷酶、芳基硫酸酯酶B、芳基硫酸酯酶A、N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯硫酸酯酶、酸性 $\beta$ -半乳糖苷酶、N-乙酰葡萄糖胺-1-磷酸转移酶、酸性鞘磷脂酶、NPC-1、酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、 $\beta$ -己糖胺B、肝素N-硫酸酯酶、 $\alpha$ -N-乙酰

葡萄糖胺糖苷酶、胰岛淀粉样多肽 (IAPP或胰淀素)、 $\alpha$ -氨基葡萄糖苷N-乙酰基转移酶、N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯硫酸酯酶、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶、 $\alpha$ -N-乙酰半乳糖苷酶、 $\alpha$ -神经酰胺酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、 $\beta$ -己糖胺A和酸性脂肪酶、聚谷氨酰胺、 $\alpha$ -突触核蛋白、 $A\beta$ 肽、 $\tau$ 蛋白、hERG钾通道、胰岛淀粉样多肽、甲状腺素转运蛋白、亨廷素 (Huntingtin)、超氧化物歧化酶、TAR DNA结合蛋白43 (TDP-43)、共剂失调素3 (ataxin-3)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和视紫红质。

[0478] 在某些实施例中,蛋白质选自亨廷素 (Huntingtin)、 $\tau$ 蛋白、 $\alpha$ -突触核蛋白、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶和超氧化物歧化酶组成的组。

[0479] 蛋白质构象疾病涵盖功能获得性障碍和功能丧失性障碍。在一个实施例中,蛋白质构象疾病是功能获得性障碍。术语“功能获得性障碍”、“功能获得性疾病”、“毒性功能获得性障碍”和“毒性功能获得性疾病”在本文中可互换使用。功能获得性障碍是以聚集相关蛋白毒性增加为特征的疾病。在这些疾病中,聚集超过细胞内部和/或外部的清除。功能获得性疾病包括但不限于:与聚谷氨酰胺聚集有关的神经退行性疾病、路易体病 (Lewy body diseases)、肌萎缩性侧索硬化、甲状腺素转运蛋白相关的聚集性疾病、阿尔茨海默氏病、马查多-约瑟夫病 (Machado-Joseph disease)、脑B-淀粉样血管病、视网膜神经节细胞变性、 $\tau$ 蛋白病 (tautopathies) (进行性核上性麻痹、皮质基底变性、额颞叶变性)、淀粉样变性脑出血、亚历山大病 (Alexander disease)、丝氨酸蛋白酶抑制剂病变 (Serpinopathies)、家族性淀粉样变性神经病、老年性全身性淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型家族性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、透析性淀粉样变性、包涵体肌炎/肌病、白内障、甲状腺髓样癌、心房淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、遗传性晶状角膜营养不良、皮肤苔藓状淀粉样变性、角膜乳铁蛋白淀粉样变性、角膜乳铁蛋白淀粉样变性、肺泡蛋白沉积症、牙源性肿瘤淀粉样蛋白、精囊性淀粉样蛋白、镰状细胞病、重症肌病、冯希佩尔-林道病 (von Hippel-Lindau disease)、脊髓小脑共济失调1型、安格曼综合征 (Angelman syndrome)、巨轴突神经病、伴佩吉特氏骨病的包涵体肌病 (inclusion body myopathy with Paget disease of bone) 和额颞叶痴呆 (IBMPFD) 和朊病毒疾病。与聚谷氨酰胺聚集有关的神经退行性疾病包括但不限于亨廷顿舞蹈病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症、几种形式的脊髓小脑性共济失调、以及髓和延髓性肌萎缩。阿尔茨海默氏病的特征是形成两种聚集体: $A\beta$ 肽的细胞外聚集体和微管相关蛋白 $\tau$ 的细胞内聚集体。甲状腺素转运蛋白相关的聚集性疾病包括,例如,老年性全身性淀粉样变性和家族性淀粉样变性神经病。路易体病的特征在于-突触核蛋白的聚集,包括例如帕金森氏病。朊病毒疾病 (也称为传染性海绵状脑病或TSE) 的特征是朊病毒蛋白的聚集。示例性的人类病毒病是克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob Disease) (CJD)、变型克雅氏病 (Variant Creutzfeldt-Jakob Disease)、杰斯曼-斯托司勒-克茵克综合症 (Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome)、致命性家族性失眠和库鲁病 (Kuru)。其他神经退行性疾病包括 $\tau$ 蛋白病、额叶痴呆 (FLD)、痴呆 (包括但不限于路易体痴呆 (DLB)、家族性痴呆、丝氨酸蛋白酶抑制剂病变、唐氏综合症痴呆)、多发性硬化症和神经性疼痛。

[0480] 在进一步的实施例中,蛋白质构象疾病是功能丧失性疾病。术语“功能丧失性疾病”和“功能丧失性障碍”在本文中可互换使用。功能丧失性疾病是一组疾病,其特征不在于蛋白质折叠效率低下,导致蛋白质过度降解。功能丧失性疾病包括例如溶酶体贮积病。溶酶体贮积病是以特定的溶酶体酶缺乏为特征的一组疾病,其可能在多种组织中发生,导致通常

由缺乏的酶降解的分子的积累。溶酶体酶缺乏可以是溶酶体水解酶或溶酶体运输中涉及的蛋白质。溶酶体贮积病包括但不限于天冬氨酰葡萄糖胺尿症、Fabry's病、Batten病、胱氨酸病、Farber病、岩藻糖病、半乳糖唾液酸病 (Galactasidosialidosis)、Gaucher's病 (包括1、2和3型)、Gm1神经节病、Hunter's病、Hurler-Scheie's病、Krabbe's病、 $\alpha$ -甘露糖苷病、 $\beta$ -甘露糖苷病、Maroteaux-Lamy's病、异色性白细胞营养不良、Morquio A综合征、Morquio B综合征、粘多糖症II型、粘多糖症III型、Neimann-Pick病 (包括A、B和C型)、Pompe's病、Sandhoff病、Sanfilippo综合征 (包括A、B、C和D型)、Schindler病、Schindler-Kanzaki病、唾液酸病 (Sialidosis)、Sly综合征、Tay-Sach's病和Wolman病。

[0481] 在其他实施例中,与蛋白稳态功能障碍有关的疾病是肌病。在一些实施例中,肌病选自以下项组成的组:杜兴肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy) (DMD)、贝克尔肌营养不良 (Becker's muscular dystrophy) (BMD)、脊髓性肌萎缩症 (SMA)、脊髓-延髓肌萎缩症 (Spinal-Bulbar Muscular Atrophy) (SBMA)、包涵体肌炎、弗赖德里希共济失调 (Freidreich's Ataxia)、多系统萎缩、脊髓小脑共济失调和seipin蛋白病变 (seipinopathies)。

[0482] 在另一个实施例中,与蛋白稳态功能障碍有关的疾病是心血管疾病。心血管疾病包括但不限于冠状动脉疾病、心肌梗塞、中风、再狭窄和动脉硬化。与蛋白稳态功能障碍有关的病症还包括缺血性病症,诸如缺血/再灌注损伤、心肌缺血、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、中风、缺血性心脏病和脑缺血。

[0483] 在又一实施例中,与蛋白稳态功能障碍有关的疾病是糖尿病和/或糖尿病并发症,包括但不限于糖尿病性视网膜病、心肌病、神经病、肾病和伤口愈合受损。

[0484] 在进一步的实施例中,与蛋白稳态功能障碍有关的疾病是眼病,包括但不限于年龄相关性黄斑变性 (AMD)、糖尿病性黄斑水肿 (DME)、糖尿病性视网膜病、青光眼、白内障、色素性视网膜炎 (RP) 和干性黄斑变性。

[0485] 在一些实施例中,与蛋白稳态功能障碍有关的病症选自以下项组成的组:亨廷顿舞蹈病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、糖尿病及其并发症、眼病和癌症或肿瘤。

[0486] 与蛋白稳态功能障碍相关的其他病症包括血红蛋白病、炎性疾病、中间丝病、药物引起的肺损伤和听力损失。本发明还涵盖用于治疗血红蛋白病 (诸如镰状细胞性贫血)、炎性疾病 (诸如炎症肠病、结肠炎、强直性脊柱炎)、中间丝病 (诸如非酒精性和酒精性脂肪肝病) 和药物引起的肺损伤 (诸如甲氨蝶呤引起的肺损伤) 的方法。本发明另外涵盖用于治疗听力损失的方法,所述听力损失诸如噪声引起的听力损失、氨基糖苷引起的听力损失和顺铂引起的听力损失。

[0487] 除了与蛋白稳态功能障碍有关的病症之外,本发明的化合物还可用于治疗以蛋白酶体活性缺乏或泛素-蛋白酶体通路的其他组分活性缺乏为特征的疾病或病症。这些病症包括,例如,希佩尔-林道病 (Hippel-Lindau disease)、脊髓小脑共济失调1型、安格曼综合征、巨轴突神经病、伴佩吉特氏骨病的包涵体肌病和额颞叶痴呆。

[0488] 在某些实施例中,本发明涵盖用于治疗选自以下项组成的组的病症的方法:帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、额颞叶性痴呆 (FTLD)、进行性核上性麻痹 (PSP)、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、脊髓小脑共济失调 (SCA)、色素性视网膜炎、朊病毒疾病和自闭症。

[0489] 在某些实施例中,本发明包括用于治疗与蛋白稳态功能障碍有关的病症的方法,包括向有需要的患者施用有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物,或其任何式的任何化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药,以及第二药剂(例如第二治疗剂)。共同施用的药剂、化合物或治疗剂不必完全同时施用。然而,在某些实施例中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物、或其任何式的化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药基本上同时作为第二药剂施用。“基本上同时”是指在施用第二药剂之前、同时和/或之后,施用式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物、或其任何式的化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药,并且涵盖例如在同一治疗疗程内或作为同一治疗方案的一部分施用。示例性的第二药剂包括药理分子伴侣和蛋白稳态调节剂(诸如下文所述的那些)。

[0490] 在其他方面,本发明涵盖用于治疗以蛋白酶体活性缺乏或泛素-蛋白酶体通路的其他组分缺乏为特征的病症的方法,包括向所述受试者施用有效量的本发明化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0491] 在另一个实施例中,本发明涉及药物组合物,其包含式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物,或其任何式的任何化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药,以及第二药剂,其中第二药剂选自由药理分子伴侣和蛋白稳态调节剂组成的组。本发明还涵盖用于治疗患有与蛋白稳态功能障碍有关的病症的患者的方法,包括施用治疗有效量的本发明化合物和第二药剂,其中第二药剂是药理分子伴侣。药理分子伴侣或动力学稳定剂是指结合折叠的突变蛋白的现有稳态水平,并通过稳定折叠来化学增强折叠平衡的化合物[Bouvier, Chem Biol 14:241-242, 2007; Fan等人, Nat Med 5:112-115, 1999; Sawkar等人, Proc Natl Acad Sci U S A 99:15428-15433, 2002; Johnson和Kelly, Accounts of Chemical Research 38:911-921, 2005]。以与本文所述的化合物组合的量施用药理分子伴侣,所述的化合物的量足以治疗患有与蛋白稳态功能障碍有关的病症的患者。示例性的药理分子伴侣描述于美国专利申请公开号20080056994、20080009516、20070281975、20050130972、20050137223、20050203019、20060264467和20060287358,其各自内容以引用方式并入本文。

[0492] 在另一个实施例中,本发明是治疗患有与蛋白稳态功能障碍有关的病症的患者的方法,包括向所述患者施用有效量的本文所述的化合物或其任何的药用盐、溶剂化物、包合物或前药,和第二药剂,其中第二药剂是蛋白稳态调节剂。术语“蛋白稳态调节剂”是指增强细胞蛋白质稳态的小分子、siRNA和生物制品(包括例如蛋白质)。例如,蛋白稳态调节剂可以是影响蛋白质合成、折叠、运输和降解通路的药剂。蛋白稳态调节剂包括刺激热休克反应(HSR)信号传导活性的药剂。蛋白稳态调节剂通过操纵信号传导通路起作用,包括但不限于热休克反应或未折叠的蛋白质反应或两者组合,从而导致蛋白稳态网络组分的转录和翻译。蛋白稳态调节剂可以增强蛋白质(例如突变蛋白质)的折叠、运输和功能。蛋白稳态调节

剂还可以通过上调蛋白质分子伴侣的转录或翻译、或抑制蛋白质分子伴侣的降解,来调节蛋白质分子伴侣。蛋白稳态调节剂通常可以通过分子伴侣和折叠酶水平以及与部分折叠构象团簇结合的大分子的协同增加来影响折叠的生物学,从而使它们发展为具有更多天然结构的中间体,并最终增加折叠的用于输出的突变蛋白的浓度。一方面,蛋白稳态调节剂与分子伴侣的区别在于,蛋白稳态调节剂可以增强突变蛋白的稳态,但不结合突变蛋白。另外,蛋白稳态调节剂可以上调聚集通路或解聚集酶活性。示例性的蛋白稳态调节剂是南蛇藤醇(celastrol)、MG-132和L型Ca<sup>2+</sup>通道阻滞剂(例如地尔硫卓和维拉帕米)。术语“南蛇藤醇”是南蛇藤醇及其衍生物或类似物,包括但不限于在Westerheide等人,J Biol Chem,2004.279(53):p.56053-60中描述的那些南蛇藤醇衍生物,其内容以引用方式明确地并入本文。南蛇藤醇衍生物包括例如,南蛇藤醇甲酯、二氢南蛇藤醇二乙酸酯、南蛇藤醇丁基醚、二氢南蛇藤醇、南蛇藤醇苄基酯、普利美固醇(primesterol)、普利美固醇二乙酸酯(primesterol diacetate)和南蛇藤醇三乙酸酯。在某些方面,蛋白稳态调节剂是热休克反应活化剂。热休克反应活化剂是间接或直接激活热休克反应的药剂,例如,通过直接或间接激活热休克转录因子1(HSF1)、抑制Hsp90和/或激活分子伴侣表达(Westerheide等人,J Biol Chem,2004.279(53):p.56053-60,其内容以引用方式明确地并入本文)。术语“热休克反应活化剂”、“热休克活化剂”、“热休克反应引发剂”和“热休克引发剂”在本文中可互换使用。热休克反应活化剂的非限制性实例是南蛇藤醇、非甾体抗炎药、安沙霉素、格尔德霉素(geldenamycin)、根赤壳菌素(radiciol)、葡萄糖醛酸和三丁基锡(tributyltin)。热休克反应活化剂也已经描述在例如美国专利申请公开号20070259820、20070207992、20070179087、20060148767中,其内容各自以引用方式明确地并入本文。在一些实施例中,热休克反应活化剂是小分子热休克反应活化剂。

[0493] 本发明还涵盖用于治疗有需要的患者的癌症或肿瘤的方法,包括向所述患者施用有效量的式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物,或其任何式的任何化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药。本发明另外涵盖用于治疗有需要的患者的癌症或肿瘤的方法,包括向所述患者施用有效量的本文所述化合物。可以根据本发明的方法治疗的癌症包括但不限于:乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、多发性骨髓瘤、基底细胞癌、神经母细胞瘤、血液癌、横纹肌肉瘤、肝癌、皮肤癌、白血病、基底细胞癌、膀胱癌、子宫内膜癌、神经胶质瘤、淋巴瘤和胃肠道癌。

[0494] 在另一个实施例中,本发明是用于治疗癌症或肿瘤的方法,包括施用式(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)的任何化合物;或式(II)、(IIa)、(IIb)或(IIc)的任何化合物;或式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的任何化合物或本文所述的任何化合物,或其任何式的任何化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其与化疗剂组合施用。可以使用的化疗剂包括但不限于:烷基化剂,诸如环磷酰胺(CYTOXAN®);烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类,诸如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美多巴(meturedopa)和乌多巴(uredopa);乙烯亚胺(ethylenimine)和甲基密胺(methylamelamine),包括六甲密胺(altretamine)、三亚乙基密胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫

化磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲基密胺(trimethylololomelamine); 氮芥类, 诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、环磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamineoxidehydrochloride)、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀(uracil mustard); 亚硝基脲类, 诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫斯汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine); 抗生素, 诸如阿克拉霉素(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、卡柔比星(carabycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycins)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycins)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin); 抗代谢物, 诸如甲氨喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨喋呤、喋罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine); 嘧啶类似物, 诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、伊诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine); 雄激素, 诸如卡普睾酮(calusterone)、丙酸甲雄烷酮(dromostanolonepropionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone); 抗肾上腺素, 诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane); 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸(frolinic acid); 醋葡萄糖内酯(aceglatone); 醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸; 安吡啶(amsacrine); 阿莫司汀(bestrabucil); 比生群(bisantrene); 伊达曲沙(edatraxate); 地磷酰胺(defofamine); 秋水仙胺(demecolcine); 地吡醌(diaziquone); 依氟鸟氨酸(elfornithine); 依利醋铵(elliptinium acetate); 依托格鲁(etoglucid); 硝酸镓(gallium nitrate); 羟基脲(hydroxyurea); 香菇多糖(lentinan); 氯尼达明(lonidamine); 米托胍脘(mitoguanzone); 米托蒽醌(mitoxantrone); 莫哌达醇(mopidamol); 二胺硝吡啶(nitracrine); 喷司他丁(pentostatin); 蛋氨酸(phenamet); 吡柔比星(pirarubicin); 鬼臼酸(podophyllinic acid); 2-乙酰肼; 丙卡巴肼(procarbazine); **PSK®**; 雷佐生(razoxane); 西佐喃(sizofiran); 锗螺胺(spirogermanium); 细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid); 三亚胺醌(triaziquone); 2,2',2''-三氯三乙胺; 乌拉坦(urethan); 长春地辛(vindesine); 达卡巴嗪(dacarbazine); 甘露

莫司汀 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); 加西托辛 (gacytosine); 阿糖胞苷 (“Ara-C”); 环磷酰胺; 噻替派; 紫杉烷, 例如, 紫杉醇 (TAXOL®), Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 和多西他赛 (TAXOTERE®; Aventis Antony, France); 苯丁酸氮芥; 吉西他滨; 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物, 例如顺铂和卡铂; 长春碱; 铂; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; 丝裂霉素C; 米托蒽醌; 长春新碱 (vincristine); 长春瑞滨 (vinorelbine); 诺维本 (navelbine); 诺万隆 (novantrone); 替尼泊苷; 柔红霉素; 氨基蝶呤; 希罗达; 伊班膦酸盐 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂RFS2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 视黄酸; 埃斯培拉霉素 (esperamicins); 卡培他滨; 以及上述任何的药用盐、酸或衍生物。在此定义中还包括抗激素药剂, 其可调节或抑制对肿瘤的激素作用, 诸如抗雌激素, 包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY 117018、奥那司酮和托瑞米芬 (Fareston); 和抗雄激素, 诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林; 以及上述任何的药用盐、酸或衍生物。

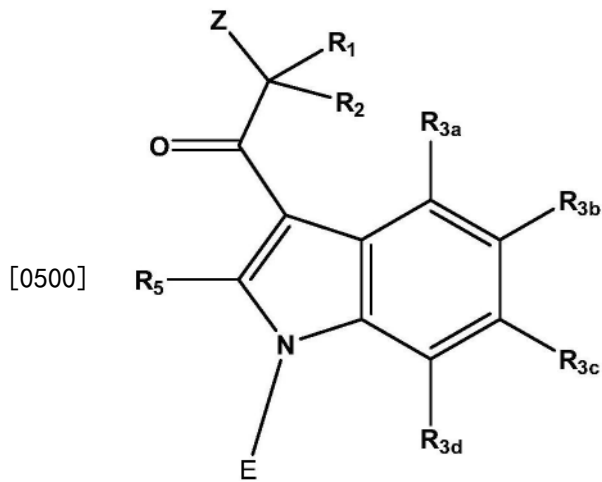
[0495] 在进一步的实施例中, 本发明是用于治疗癌症或肿瘤的方法, 包括向有需要的患者施用有效量的式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的任何化合物; 或式 (II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 的任何化合物; 或式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) 或 (IIIe) 的任何化合物或本文所述的任何化合物, 或其任何式的任何化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其与放射疗法组合施用。

[0496] 在其他实施例中, 本发明是用于治疗病毒感染的方法, 包括向有需要的受试者施用有效量的式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 的任何化合物; 或式 (II)、(IIa)、(IIb) 或 (IIc) 的任何化合物; 或式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) 或 (IIIe) 的任何化合物或本文所述的任何化合物, 或其任何式的任何化合物的药用盐、溶剂化物、包合物或前药。在某些实施例中, 病毒感染是黄病毒家族病毒的感染。黄病毒家族中的病毒的实例包括例如登革热病毒、西尼罗河病毒、日本脑炎病毒、黄热病病毒和森林蜃传脑炎病毒。在另一个实施例中, 病毒是拉克罗斯病毒。在另一个实施例中, 病毒是登革热病毒或西尼罗河病毒。

[0497] 具体实施方式

[0498] 本文提供了进一步的实施例。

[0499] 实施例1: 一种具有式 (IA) 的化合物:



(Ia);

[0501] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0502] E选自由任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基组成的组;

[0503] R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基;

[0504] Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环;

[0505] R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>和R<sub>3d</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0506] R<sub>5</sub>独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0507] 其中任选地取代的E、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>、R<sub>3d</sub>和R<sub>5</sub>的取代基各自独立地选自由以下项组成的组:C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、杂环和杂芳基;

[0508] R<sub>c</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;

[0509] R<sub>d</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代

的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；并且

[0510] n各自独立地是0、1或2。

[0511] 实施例2:根据实施例1所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>5</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0512] 实施例3:根据实施例1所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>5</sub>是甲基。

[0513] 实施例4:根据实施例1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自由氢和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基组成的组。

[0514] 实施例5:根据实施例1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自是氢。

[0515] 实施例6:根据实施例1至5中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是任选地取代的杂芳基。

[0516] 实施例7:根据实施例1至5中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是任选地取代的芳基。

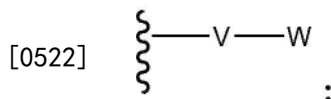
[0517] 实施例8:根据实施例1至5中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是任选地取代的苯基。

[0518] 实施例9:根据实施例1至5中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是对位取代的苯基,其中苯基任选地被进一步取代。

[0519] 实施例10:根据实施例1至9中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3c</sub>和R<sub>3d</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、卤代、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C(O)OR<sub>c</sub>、C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>和OR<sub>c</sub>。

[0520] 实施例11:根据实施例1至10中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>3a</sub>和R<sub>3d</sub>各自是氢。

[0521] 实施例12:根据实施例1至11中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>3c</sub>是:



[0523] 其中V选自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚炔基组成的组,其各自任选地被取代;

[0524] W选自由S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>、CN、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组;

[0525] R<sub>m</sub>选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;并且

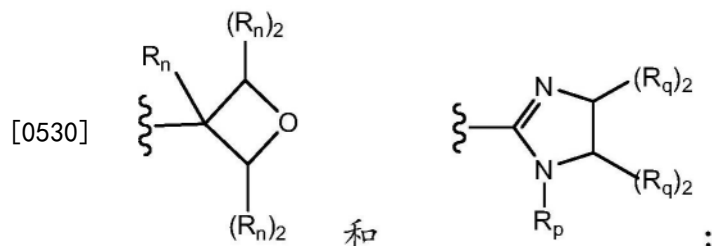
[0526] p是0、1或2。

[0527] 实施例13:根据实施例12所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其

中V是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基。

[0528] 实施例14:根据实施例12所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中V是任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。

[0529] 实施例15:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W选自由以下项组成的组:



[0531] 其中R<sub>n</sub>和R<sub>q</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;并且

[0532] R<sub>p</sub>选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

[0533] 实施例16:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>。

[0534] 实施例17:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是S(O)<sub>2</sub>R<sub>m</sub>,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

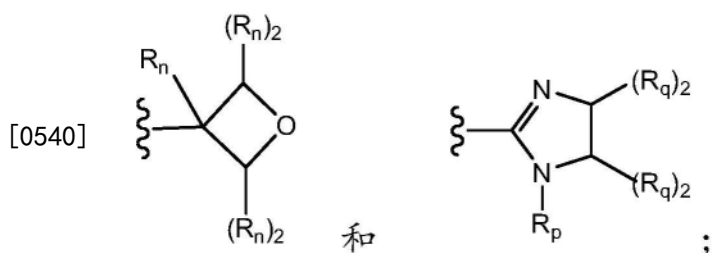
[0535] 实施例18:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是SR<sub>m</sub>,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0536] 实施例19:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是CN。

[0537] 实施例20:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂芳基。

[0538] 实施例21:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂环。

[0539] 实施例22:根据实施例12至14中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W选自由以下项组成的组:



[0541] 其中 $R_n$ 和 $R_q$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;并且

[0542]  $R_p$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

[0543] 实施例23:根据实施例1至22中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。

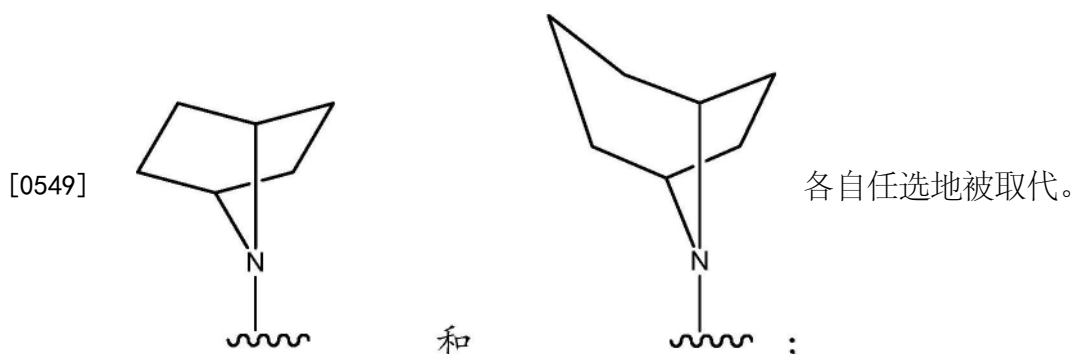
[0544] 实施例24:根据实施例1至22中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至9元桥连N-杂环。

[0545] 实施例25:根据实施例1至22中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。

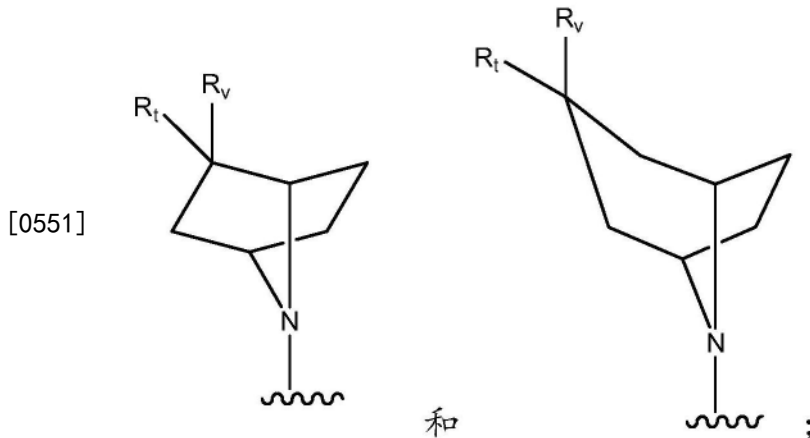
[0546] 实施例26:根据实施例1至22中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的7元桥连N-杂环。

[0547] 实施例27:根据实施例1至22中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的8元桥连N-杂环。

[0548] 实施例28:根据实施例1至22中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z选自由以下项组成的组:



[0550] 实施例29:根据实施例1至22中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z选自由以下项组成的组:



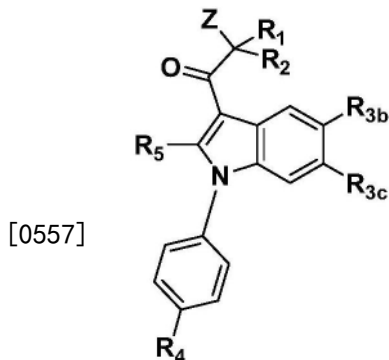
[0552] 其中:

[0553]  $R_t$  选自自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基; 并且

[0554]  $R_v$  选自自由氢和任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基组成的组。

[0555] 实施例30: 根据实施例29所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中 $R_t$ 选自自由任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基和 $OR_c$ 组成的组。

[0556] 实施例31: 根据实施例1所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中所述化合物具有式 (Ib):



(Ib);

[0558] 其中 $R_4$ 选自自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0559] 其中任选地取代的 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 的取代基各自独立地选自自由以下项组成

的组： $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、杂环和杂芳基；

[0560]  $R_c$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；

[0561]  $R_d$ 各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基；并且

[0562]  $n$ 各自独立地是0、1或2。

[0563] 实施例32：根据实施例31所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3b}$ 是氢。

[0564] 实施例33：根据实施例31或32所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_4$ 选自由氢、卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 组成的组。

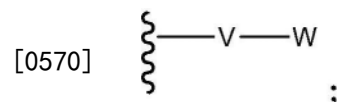
[0565] 实施例34：根据实施例31或32所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_4$ 选自由卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 组成的组。

[0566] 实施例35：根据实施例31或32所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_4$ 是Cl。

[0567] 实施例36：根据实施例31至35中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3c}$ 选自由以下项组成的组：氢、卤代、 $NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C(O)OR_c$ 、 $C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 和 $OR_c$ 。

[0568] 实施例37：根据实施例31至35中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3c}$ 选自任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基和任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基组成的组。

[0569] 实施例38：根据实施例31至35中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中 $R_{3c}$ 是：



[0571] 其中V选自由 $C_1-C_6$ 亚烷基、 $C_2-C_6$ 亚烯基、 $C_2-C_6$ 亚炔基组成的组，其各自任选地被取代；

[0572] W选自由 $S(O)_pR_m$ 、 $CN$ 、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组；

[0573]  $R_m$ 选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯

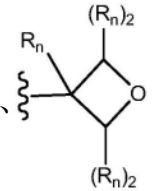
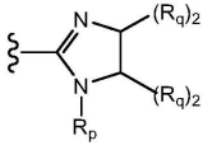
基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基；并且

[0574] p是0、1或2。

[0575] 实施例39:根据实施例38所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中V是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基。

[0576] 实施例40:根据实施例38所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中V是任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。

[0577] 实施例41:根据实施例38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包

合物或前药,其中W选自由以下项组成的组: S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>、CN、、、和

[0578] 其中R<sub>n</sub>和R<sub>q</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基；并且

[0579] R<sub>p</sub>选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

[0580] 实施例42:根据实施例38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>。

[0581] 实施例43:根据实施例38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是S(O)<sub>2</sub>R<sub>m</sub>,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>。

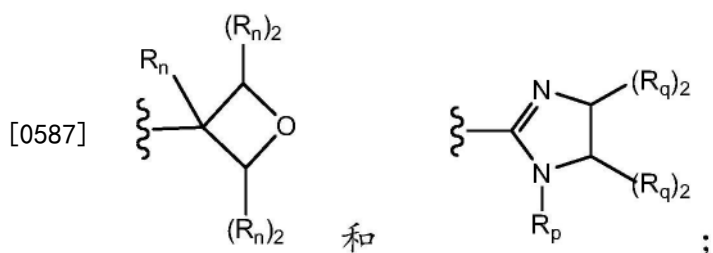
[0582] 实施例44:根据权利要求38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是SR<sub>m</sub>,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0583] 实施例45:根据实施例38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是CN。

[0584] 实施例46:根据实施例38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂芳基。

[0585] 实施例47:根据实施例38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂环。

[0586] 实施例48:根据实施例38至40中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W选自由以下项组成的组:



[0588] 其中 $R_n$ 和 $R_q$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;和

[0589]  $R_p$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

[0590] 实施例49:根据实施例31至48中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。

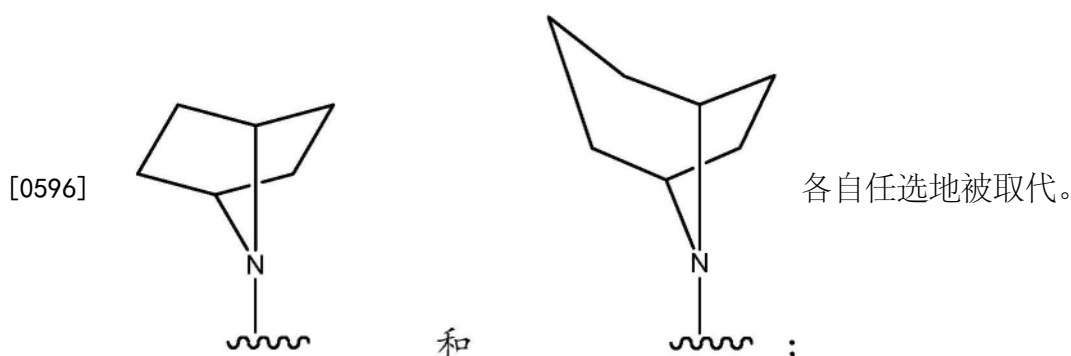
[0591] 实施例50:根据实施例31至48中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至9元桥连N-杂环。

[0592] 实施例51:根据实施例31至48中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。

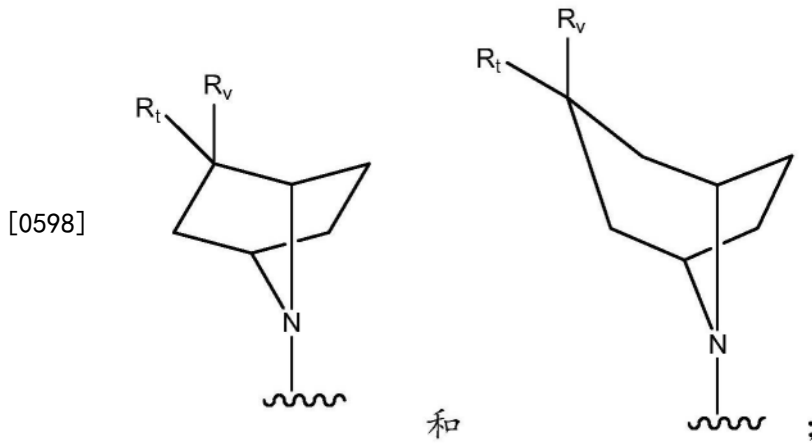
[0593] 实施例52:根据实施例31至48中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的7元桥连N-杂环。

[0594] 实施例53:根据实施例31至48中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的8元桥连N-杂环。

[0595] 实施例54:根据实施例31至48中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z选自由以下项组成的组:



[0597] 实施例55:根据实施例31至48中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z选自由以下项组成的组:



[0599] 其中:

[0600]  $R_t$  选自由以下项组成的组: 氢、任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  烯基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  炔基、任选地取代的  $C_3-C_{12}$  环烷基、任选地取代的  $C_3-C_{12}$  环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基; 并且

[0601]  $R_v$  选自由氢和任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基组成的组。

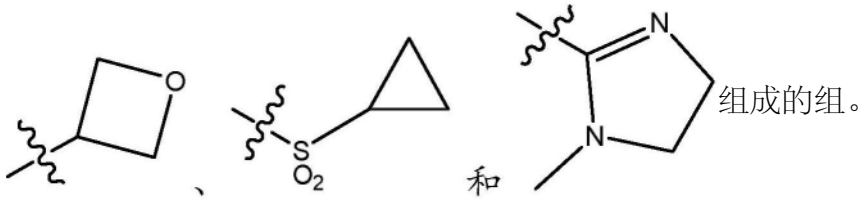
[0602] 实施例56: 根据实施例55所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中  $R_t$  选自由任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基和  $OR_c$  组成的组。

[0603] 实施例57: 根据实施例1所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药, 其中所述化合物具有式 (Ic) 或式 (Id):



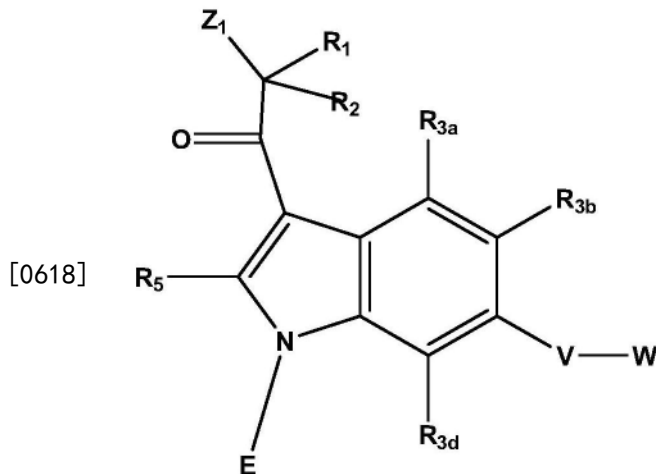
合物或前药,其中W选自由 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、

[0615]



[0616] 实施例61:根据实施例1所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中所述化合物选自由以下项组成的组:1A、2A、3A、4A、5A、6A、8A、10A、11A、12A、13A、15A、16A、17A、18A、19A、20A、21A、22A、23A、24A、25A、26A、27A、28A、29A、30A、31A、32A和33A。

[0617] 实施例62:一种具有式(II)的化合物:



(II);

[0619] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0620] E选自由任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基组成的组;

[0621]  $R_1$ 和 $R_2$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基;

[0622]  $Z_1$ 是任选地取代的N-杂环;

[0623]  $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $\text{OR}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)(\text{COOR}_c)$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $(\text{C}=\text{NR}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0624]  $R_5$ 独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $\text{OR}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{N}(\text{R}_d)(\text{COOR}_c)$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_c$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_d\text{R}_d$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}_c$ 、 $(\text{C}=\text{NR}_d)\text{R}_c$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

- [0625] V选自自由C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚炔基组成的组,其各自任选地被取代;
- [0626] W选自自由S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>、CN、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组;
- [0627] 其中任选地取代的E、Z、V、W、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>3d</sub>和R<sub>5</sub>的取代基各自独立地选自自由以下项组成的组:C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、杂环和杂芳基;
- [0628] R<sub>c</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;
- [0629] R<sub>d</sub>各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基;
- [0630] R<sub>c</sub>选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;
- [0631] n各自独立地是0、1或2;并且
- [0632] p是0、1或2。
- [0633] 实施例63:根据实施例62所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立地选自自由氢和任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基组成的组。
- [0634] 实施例64:根据实施例62所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自是氢。
- [0635] 实施例65:根据实施例62至64中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>5</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。
- [0636] 实施例66:根据实施例62至64中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>5</sub>是甲基。
- [0637] 实施例67:根据实施例62至66中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是任选地取代的苯基。
- [0638] 实施例68:根据实施例62至66中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是对位取代的苯基,其中苯基任选地被进一步取代。
- [0639] 实施例69:根据实施例62至66中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中E是在对位被R<sub>4</sub>取代的苯基,其中R<sub>4</sub>选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、(C=NR<sub>d</sub>)R<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基。

[0640] 实施例70:根据实施例69所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 选自自由氢、卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 组成的组。

[0641] 实施例71:根据实施例69所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 选自自由卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ 组成的组。

[0642] 实施例72:根据实施例69所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是C1。

[0643] 实施例73:根据实施例62至72中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $Z_1$ 是任选地取代的5至12元N-杂环。

[0644] 实施例74:根据实施例62至72中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $Z_1$ 是任选地取代的5至7元N-杂环。

[0645] 实施例75:根据实施例62至72中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $Z_1$ 选自自由任选地取代的1-吡咯烷基和任选地取代的1-哌啶基组成的组。

[0646] 实施例76:根据实施例62至72中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $Z_1$ 是任选地取代的6至12元桥连N-杂环。

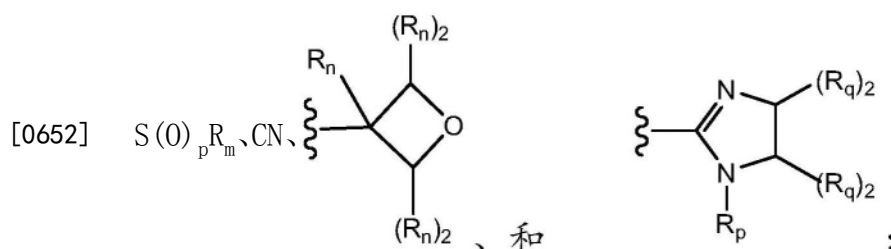
[0647] 实施例77:根据实施例62至72中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $Z_1$ 是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。

[0648] 实施例78:根据实施例62至72中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $Z_1$ 是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。

[0649] 实施例79:根据实施例62至78中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中V是任选地取代的 $C_1$ - $C_6$ 亚烷基。

[0650] 实施例80:根据实施例62至78中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中V是任选地取代的 $C_2$ - $C_4$ 亚烷基。

[0651] 实施例81:根据实施例62至80中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W选自自由以下项组成的组:



[0653] 其中 $R_n$ 和 $R_q$ 各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;并且

[0654]  $R_p$ 选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

[0655] 实施例82:根据实施例62至80中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是S(O)<sub>p</sub>R<sub>m</sub>。

[0656] 实施例83:根据实施例81所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

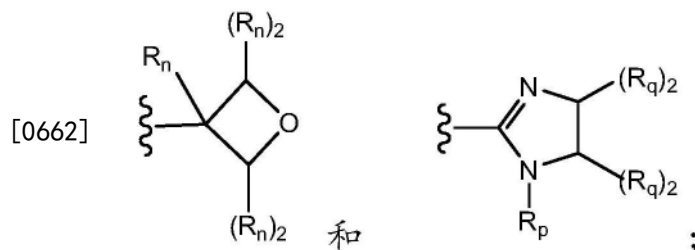
[0657] 实施例84:根据实施例62至80中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是SR<sub>m</sub>,其中R<sub>m</sub>是任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0658] 实施例85:根据实施例62至80中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是CN。

[0659] 实施例86:根据实施例62至80中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂芳基。

[0660] 实施例87:根据实施例62至80中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W是任选地取代的杂环。

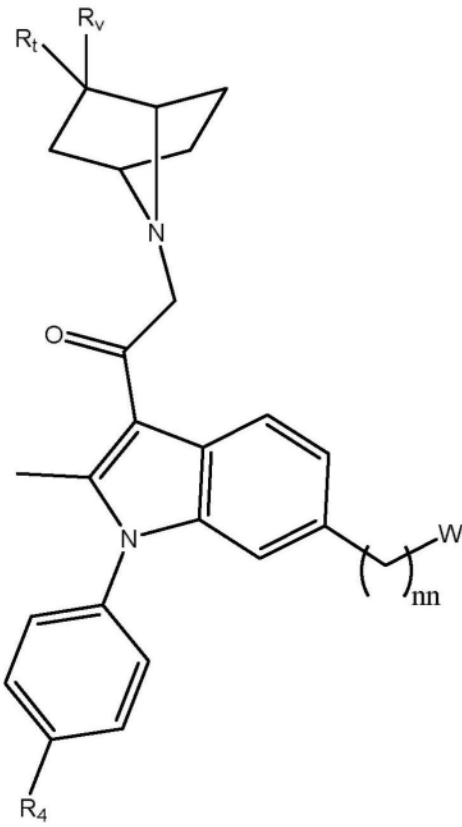
[0661] 实施例88:根据实施例62至80中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中W选自由以下项组成的组:



[0663] 其中R<sub>n</sub>和R<sub>q</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、OR<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、C(O)OR<sub>c</sub>、CN、C(O)R<sub>c</sub>、C(O)C(O)R<sub>c</sub>、C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、N(R<sub>d</sub>)(COOR<sub>c</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>d</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>c</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>d</sub>、OC(O)OR<sub>c</sub>、OC(O)R<sub>c</sub>、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;并且

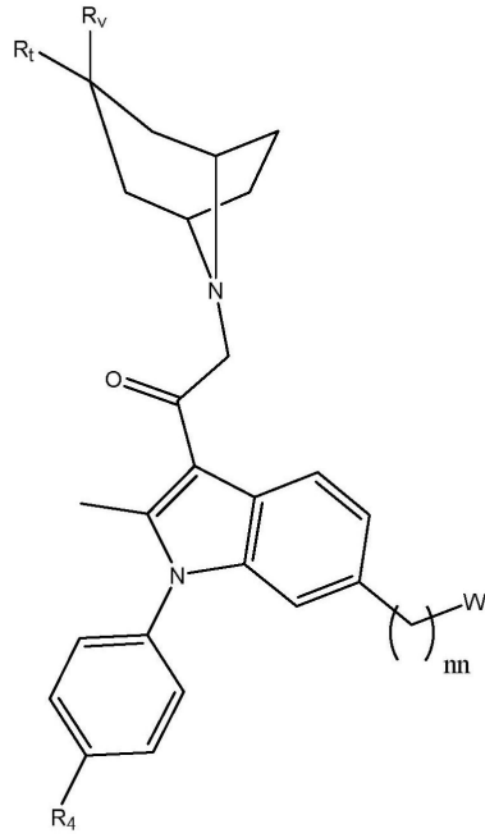
[0664] R<sub>p</sub>选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基。

[0665] 实施例89:根据实施例62所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中所述化合物具有式(IIa)、式(IIb)或式(IIc):

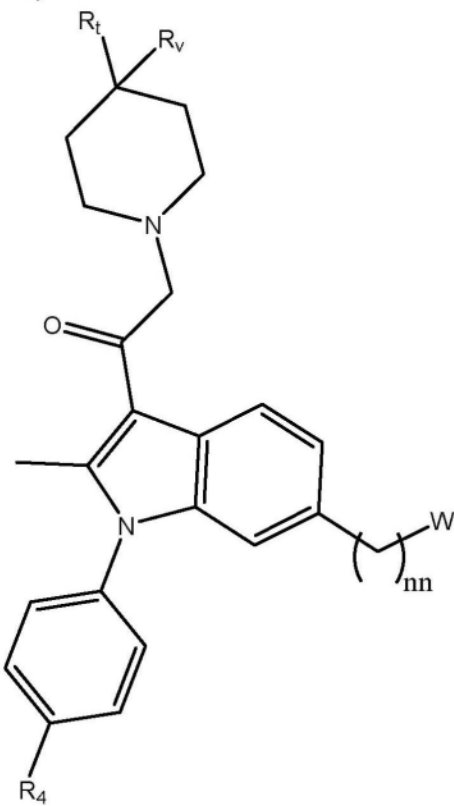


[0666]

(IIa)



(IIb)



[0667] (IIc)

[0668] 其中:

[0669]  $R_t$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2$ - $C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、任选地取代的杂环和任选地取代的杂芳基;

[0670]  $R_v$ 选自由氢和任选地取代的 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基组成的组;

[0671]  $R_4$ 选自由以下项组成的组:卤代、 $N_3$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $CN$ 、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NO_2$ 和 $NR_dR_d$ ;

[0672]  $W$ 选自由 $S(O)_pR_m$ 、 $CN$ 、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环组成的组;

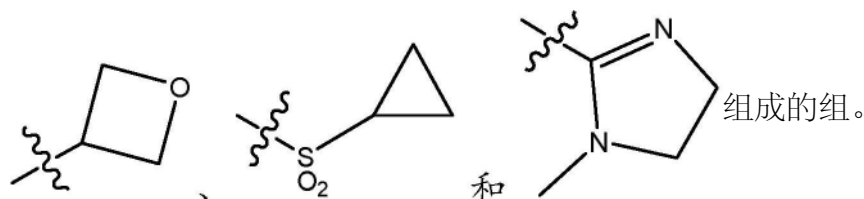
[0673]  $mn$ 是1、2或3;和

[0674]  $p$ 是0、1或2。

[0675] 实施例90:根据实施例89所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_t$ 和 $R_v$ 独立地选自由氢、羟基、 $-OCH_3$ 和 $-C(CH_3)_3$ 组成的组。

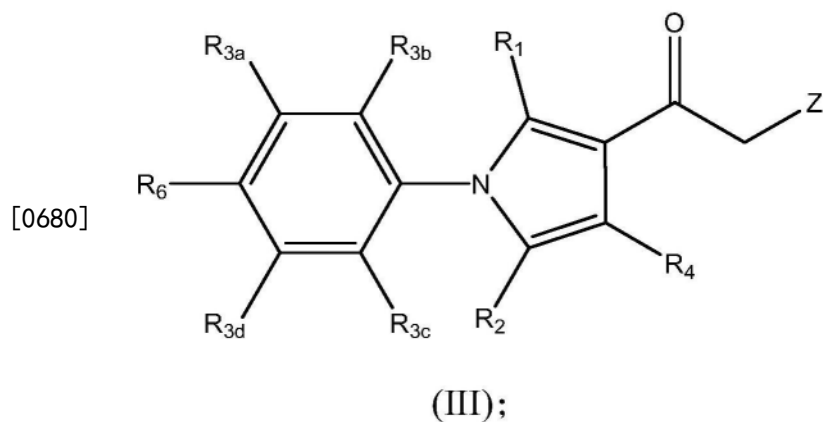
[0676] 实施例91:根据实施例89或90所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是氯。

[0677] 实施例92:根据实施例89至91中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $W$ 选自由 $-SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、



[0678] 实施例93:根据实施例62所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中所述化合物选自由以下项组成的组:1A、2A、3A、4A、5A、6A、7A、8A、9A、10A、11A、12A、13A、14A、15A、16A、17A、18A、19A、20A、21A、22A、23A、24A、25A、26A、27A、28A、29A、30A、31A、32A和33A。

[0679] 实施例94:一种具有式(III)的化合物:



[0681] 或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药;其中:

[0682]  $R_1$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基和卤代组成的组;

[0683]  $R_2$ 选自自由以下项组成的组:任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂芳基、卤代和CN;

[0684]  $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自自由氢、任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、CN和卤代组成的组;

[0685]  $R_6$ 独立地选自自由氢、任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、CN和卤代组成的组;

[0686]  $R_4$ 选自自由氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、卤代和CN组成的组;以及Z是任选地取代的6至12元桥连N-杂环;和

[0687] 其中任选地取代的Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 、 $R_{3d}$ 、 $R_4$ 和 $R_6$ 的取代基各自独立地选自自由以下项组成的组: $C_1-C_{10}$ 烷基、 $C_2-C_{10}$ 烯基、 $C_2-C_{10}$ 炔基、 $C_3-C_{12}$ 环烷基、 $C_3-C_{12}$ 环烯基、芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_c$ 、 $NR_dR_d$ 、 $C(O)OR_c$ 、 $NO_2$ 、CN、 $C(O)R_c$ 、 $C(O)C(O)R_c$ 、 $C(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dC(O)R_c$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $N(R_d)(COOR_c)$ 、 $NR_dC(O)C(O)R_c$ 、 $NR_dC(O)NR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nNR_dR_d$ 、 $NR_dS(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nR_c$ 、 $S(O)_nNR_dR_d$ 、 $OC(O)OR_c$ 、 $(C=NR_d)R_c$ 、 $OC(O)R_c$ 、 $Si(R_c)_3$ 、杂环和杂芳基;

[0688]  $R_c$ 各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;

[0689]  $R_d$ 各自独立地选自自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的杂芳基;或者两个偕 $R_d$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的杂环或任选地取代的杂芳基;并且

[0690] n各自独立地是0、1或2。

[0691] 实施例95:根据实施例94所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_1$ 是任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基。

[0692] 实施例96:根据实施例94所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_1$ 是甲基。

[0693] 实施例97:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 选自自由任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基和任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基组成的组。

[0694] 实施例98:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 选自自由任选地取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_6$ 烯基和任选地取代的 $C_2-C_6$ 炔基组成的组。

[0695] 实施例99:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基或 $C_2-C_6$ 炔基,其各自任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自:任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的芳基、卤代、 $N_3$ 、 $OR_{e1}$ 、 $NR_{d1}R_{d1}$ 、 $C(O)OR_{e1}$ 、 $NO_2$ 、CN、 $C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$ 、 $N(R_{d1})(COOR_{e1})$ 、 $NR_{d1}C(O)C(O)R_{e1}$ 、 $NR_{d1}C(O)NR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $NR_{d1}S(O)_nR_{e1}$ 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、 $S(O)_nNR_{d1}R_{d1}$ 、 $OC(O)OR_{e1}$ 、 $(C=NR_{d1})R_{e1}$ 、 $OC(O)R_{e1}$ 、三( $C_1-C_4$ 烷基)甲硅烷基、任选地取代的4至12元杂环和任选地取代的4至12元杂芳基;

[0696]  $R_{c1}$ 和 $R_{e1}$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基;并且

[0697]  $R_{d1}$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷氧基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基;或者两个偕 $R_{d1}$ 基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的4至12元杂环或任选地取代的4至12元杂芳基;并且

[0698]  $n$ 各自独立地是0、1或2。

[0699] 实施例100:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基或 $C_2-C_6$ 炔基,其被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、卤代、 $OR_{c1}$ 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、任选地取代的4至12元杂芳基、任选地取代的4至12元杂环、CN和三( $C_1-C_4$ 烷基)甲硅烷基。

[0700] 实施例101:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是 $C_3-C_{12}$ 环烷基或 $C_3-C_{12}$ 环烯基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、卤代、 $OR_{e1}$ 、 $S(O)_nR_{e1}$ 、任选地取代的4至12元杂芳基、任选地取代的4至12元杂环、CN和三( $C_1-C_4$ 烷基)甲硅烷基;

[0701]  $R_{e1}$ 选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基。

[0702] 实施例102:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是任选地取代的 $C_3-C_6$ 环烷基。

[0703] 实施例103:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 烷基。

[0704] 实施例104:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是甲基。

[0705] 实施例105:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是 $C_1-C_6$ 卤代烷基。

[0706] 实施例106:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是卤代。

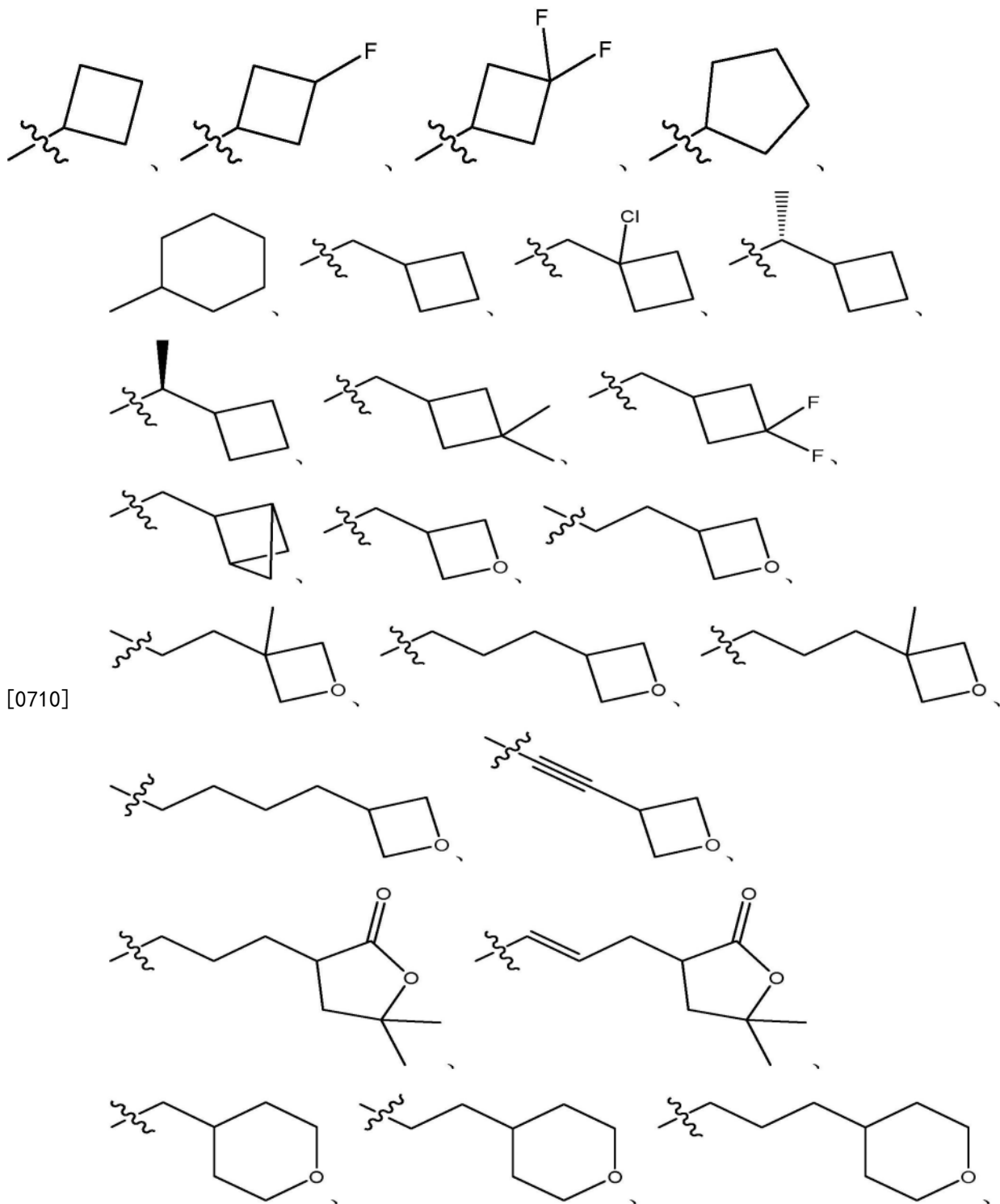
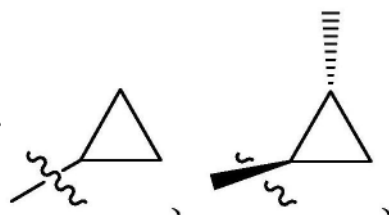
[0707] 实施例107:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是Br、Cl或F。

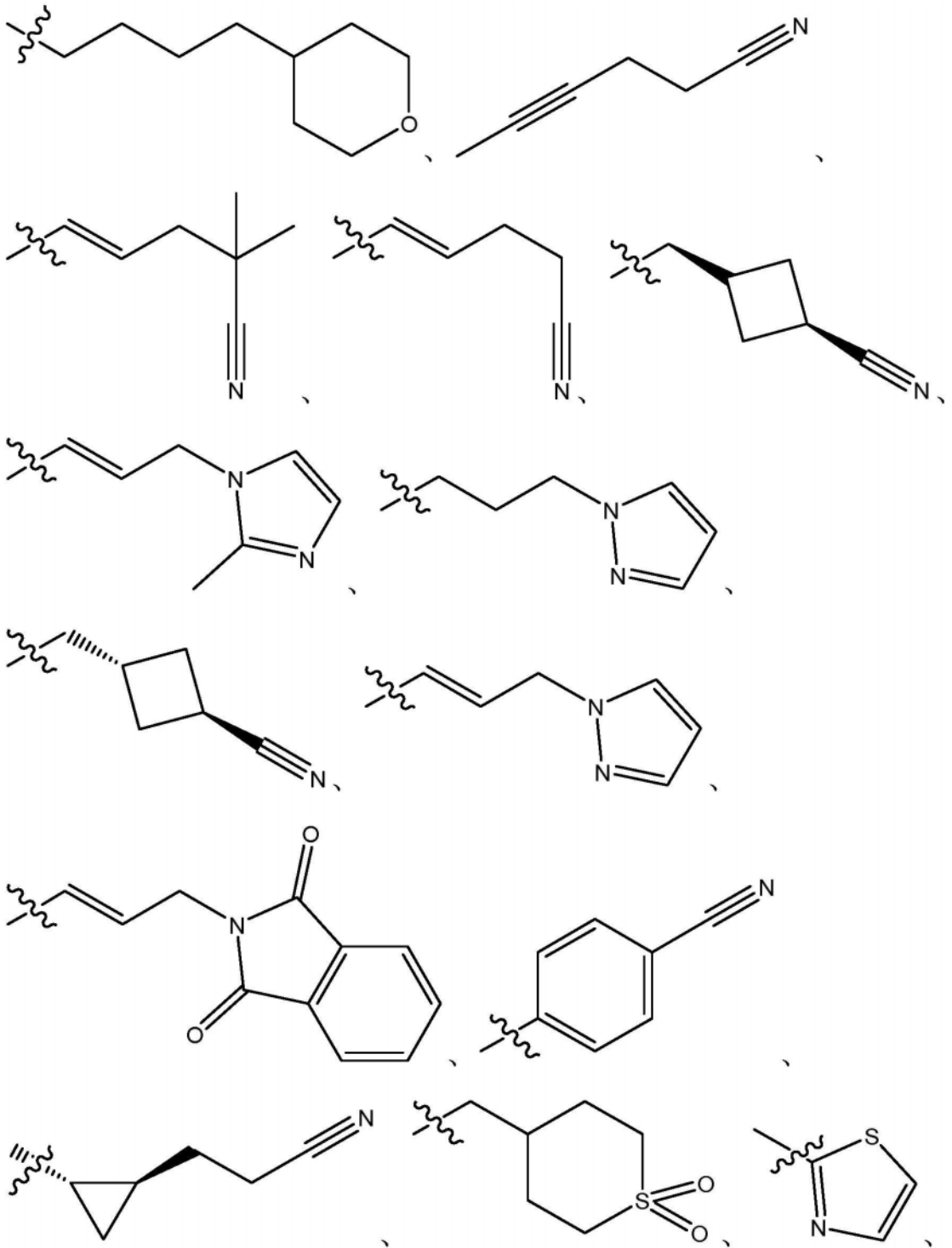
[0708] 实施例108:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 是CN。

[0709] 实施例109:根据实施例94至96中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_2$ 选自由以下项组成的组:-Cl、-Br、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C

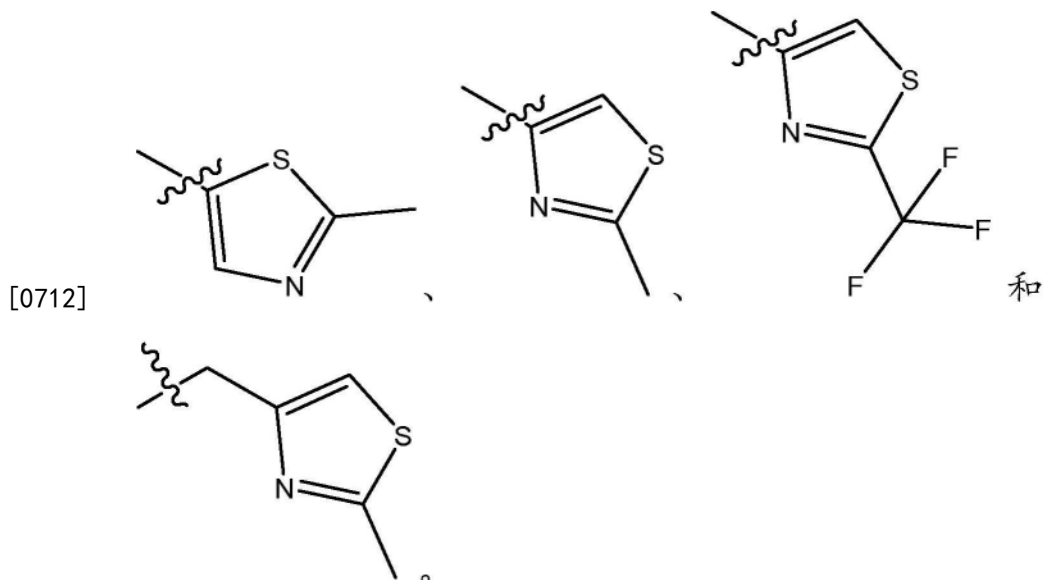
$(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、





[0711]



[0713] 实施例110:根据实施例94至109中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_6$ 选自由CN和卤代组成的组。

[0714] 实施例111:根据实施例94至109中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_6$ 选自由CN和Cl组成的组。

[0715] 实施例112:根据实施例94至109中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_6$ 是CN。

[0716] 实施例113:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。

[0717] 实施例114:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_{3a}$ 和 $R_{3d}$ 各自独立地选自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、CN和卤代组成的组,以及 $R_{3b}$ 和 $R_{3c}$ 各自是氢。

[0718] 实施例115:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 选自由氢、任选地取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代和CN组成的组。

[0719] 实施例116:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是氢。

[0720] 实施例117:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是F、Cl或Br。

[0721] 实施例118:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是F。

[0722] 实施例119:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是甲基或乙基。

[0723] 实施例120:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是甲基。

[0724] 实施例121:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基。

[0725] 实施例122:根据实施例94至112中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、

包合物或前药,其中 $R_4$ 是-C1、-F、-Br、-CN、甲基、乙基、-CF<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0726] 实施例123:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环。

[0727] 实施例124:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是6至10元桥连N-杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的芳基、卤代、N<sub>3</sub>、OR<sub>e2</sub>、NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、C(O)OR<sub>e2</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、C(O)R<sub>e2</sub>、C(O)C(O)R<sub>e2</sub>、C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、NR<sub>d2</sub>C(O)R<sub>e2</sub>、NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>e2</sub>、N(R<sub>d2</sub>)(COOR<sub>e2</sub>)、NR<sub>d</sub>C(O)C(O)R<sub>e2</sub>、NR<sub>d2</sub>C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>e2</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>e2</sub>、S(O)<sub>n</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>d2</sub>、OC(O)OR<sub>e2</sub>、(C=NR<sub>d2</sub>)R<sub>e2</sub>、OC(O)R<sub>e</sub>、任选地取代的4至12元杂环和任选地取代的4至12元杂芳基;

[0728] R<sub>e2</sub>和R<sub>e2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基;

[0729] R<sub>d2</sub>各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基、任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烷基、任选地取代的C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基;或者两个偕R<sub>d</sub>基团与它们所连接的氮原子一起形成任选地取代的4至12元杂环或任选地取代的4至12元杂芳基;

[0730] n是0、1或2。

[0731] 实施例125:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是6至10元桥连N-杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选地取代的C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基、OR<sub>e2</sub>和C(O)OR<sub>e2</sub>。

[0732] 实施例126:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是6至10元桥连N-杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(O)OH、C(O)OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>和被OH或OCH<sub>3</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0733] 实施例127:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是6至10元桥连N-杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自由任选地取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、OH和卤代烷基组成的组。

[0734] 实施例128:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是未取代的6至10元桥连N-杂环。

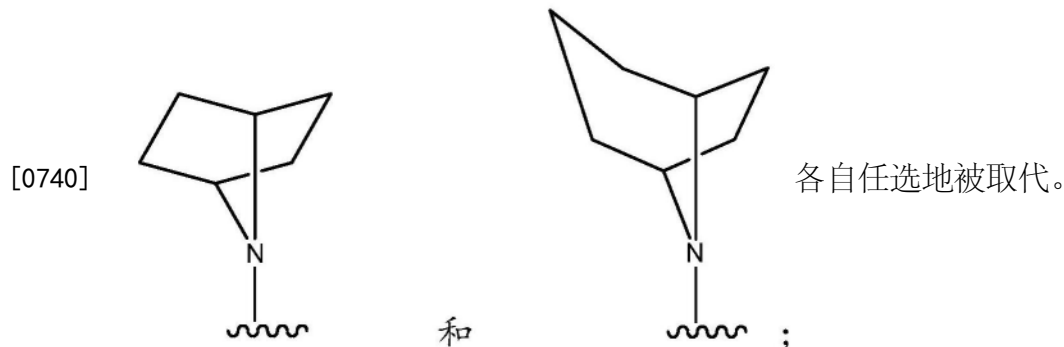
[0735] 实施例129:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至9元桥连N-杂环。

[0736] 实施例130:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至8元桥连N-杂环。

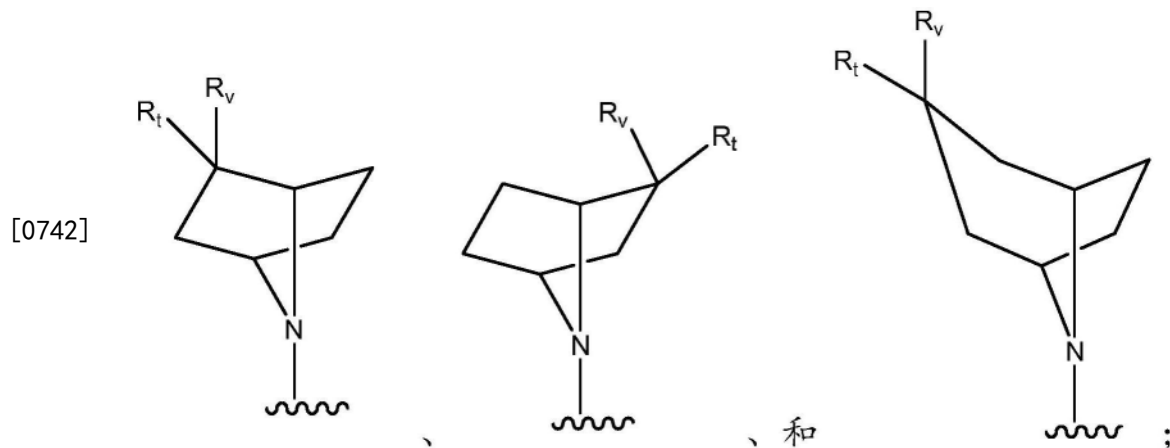
[0737] 实施例131:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的7元桥连N-杂环。

[0738] 实施例132:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的8元桥连N-杂环。

[0739] 实施例133:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z选自由以下项组成的组:



[0741] 实施例134:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z选自由以下项组成的组:



[0743] 其中:

[0744]  $R_t$ 选自由任选地取代的 $C_1-C_4$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_4$ 烯基、 $OR_{c2}$ 和 $C(O)OR_{e2}$ 组成的组;

[0745]  $R_v$ 选自由氢和任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基组成的组;以及

[0746]  $R_{c2}$ 和 $R_{e2}$ 各自独立地选自由以下项组成的组:氢、任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 烯基、任选地取代的 $C_2-C_{10}$ 炔基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3-C_{12}$ 环烯基、任选地取代的4至12元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的4至12元杂芳基。

[0747] 实施例135:根据实施例134所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_t$ 选自由任选地取代的 $C_1-C_{10}$ 烷基和 $OR_{c2}$ 组成的组。

[0748] 实施例136:根据实施例134所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_t$ 选自由 $C_1-C_4$ 烷基、OH、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CF_3$ 和被OH或 $OCH_3$ 取代的 $C_1-C_4$ 烷基组成的组。

[0749] 实施例137:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环; $R_1$ 是甲基; $R_2$ 是甲基; $R_4$ 是卤代;以及 $R_6$ 是CN。

[0750] 实施例138:根据实施例137所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,

其中 $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$ 和 $R_{3d}$ 各自是氢。

[0751] 实施例139:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的7元或8元桥连N-杂环。

[0752] 实施例140:根据实施例权利要求94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的7元桥连N-杂环。

[0753] 实施例141:根据实施例140所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中 $R_4$ 是F。

[0754] 实施例142:根据实施例94至122中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环; $R_1$ 是甲基; $R_2$ 是甲基; $R_4$ 是氢;以及 $R_6$ 是CN。

[0755] 实施例143:根据实施例94所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中:

[0756] Z是任选地取代的6至10元桥连N-杂环;

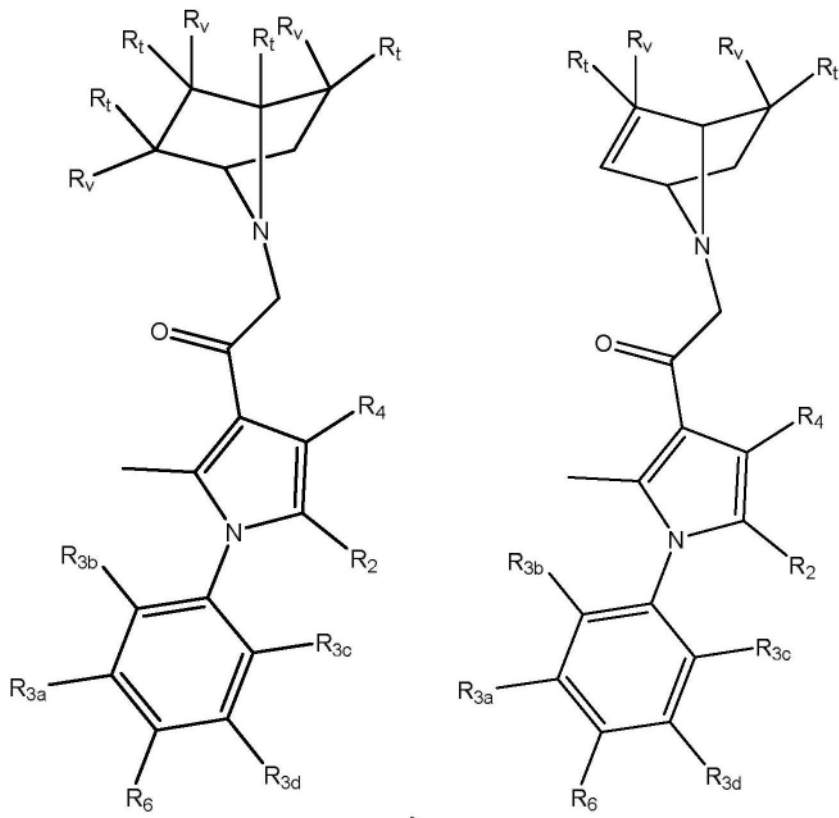
[0757]  $R_1$ 是甲基;

[0758]  $R_4$ 是氢;

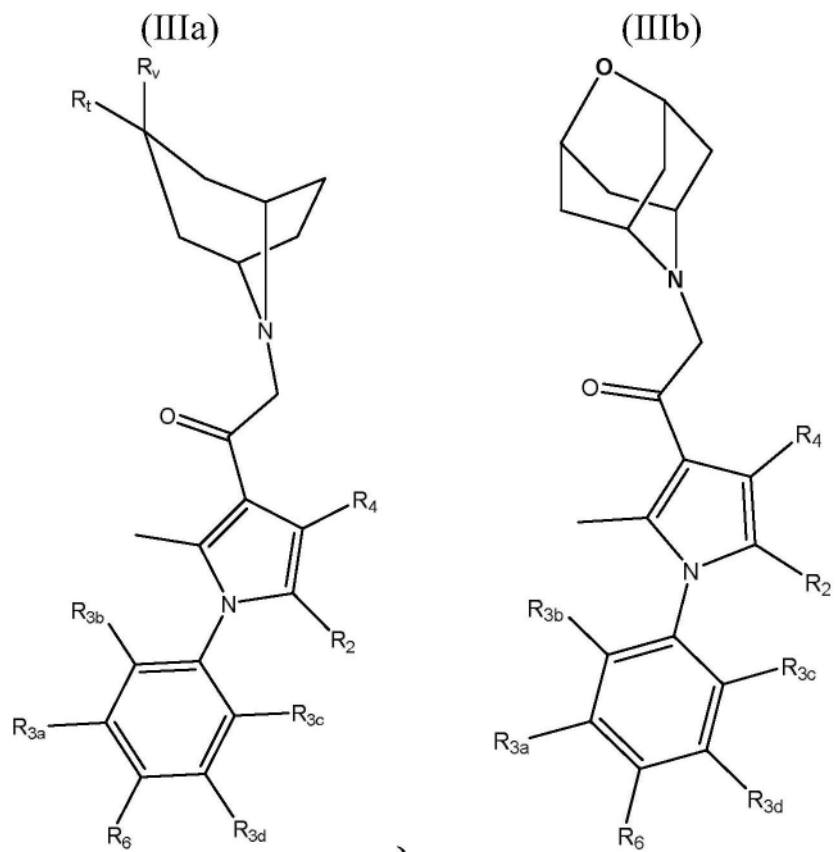
[0759]  $R_6$ 是CN;和

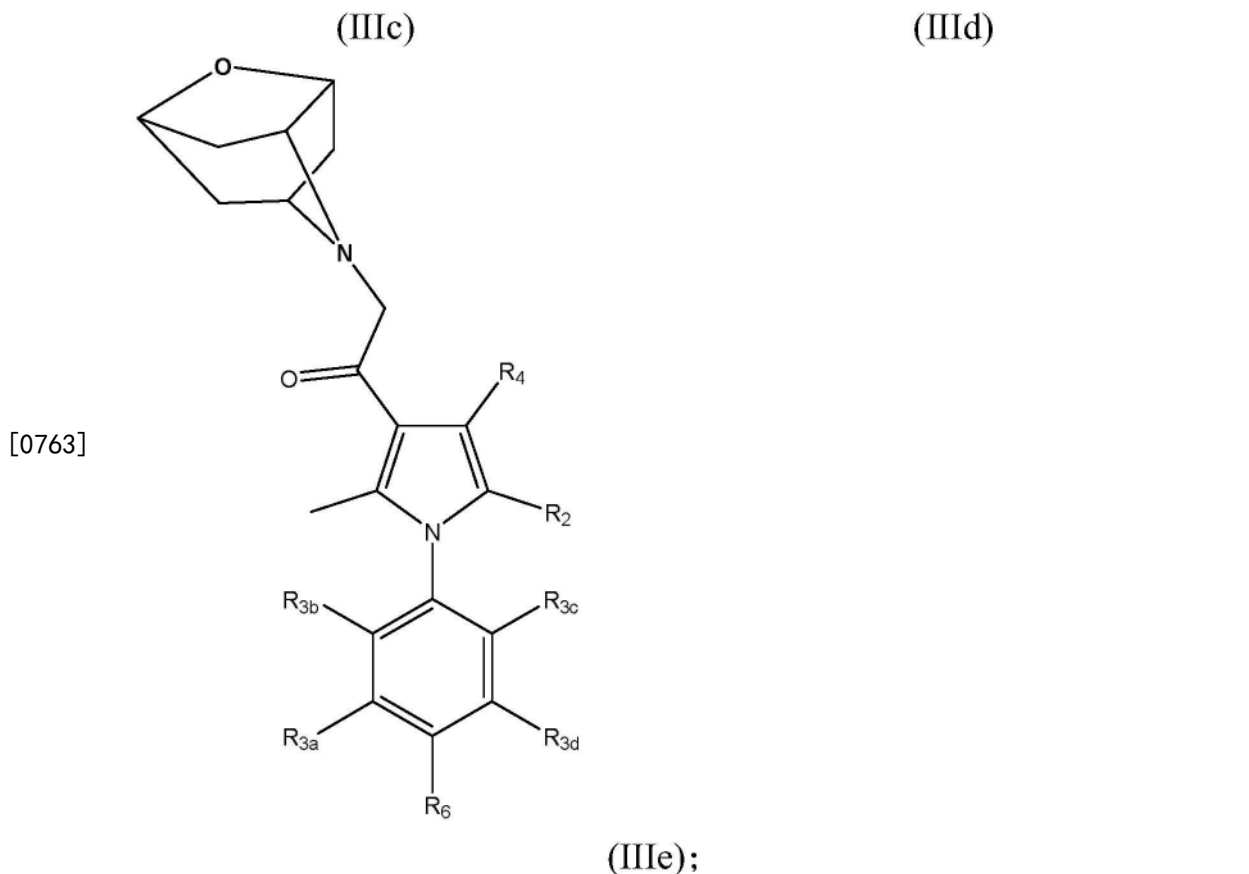
[0760]  $R_2$ 选自由 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基和 $C_2$ - $C_6$ 炔基组成的组,其被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下项组成的组:任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烷基、任选地取代的 $C_3$ - $C_{12}$ 环烯基、卤代、 $OR_c$ 、 $S(O)_n R_e$ 、任选地取代的芳基、任选地取代的4至12元杂芳基、任选地取代的4至12元杂环、CN和三( $C_1$ - $C_4$ 烷基)甲硅烷基。

[0761] 实施例144:根据实施例94所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中所述化合物具有式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)或式(IIIe):



[0762]





[0764] 其中：

[0765]  $R_t$  选自由任选地取代的  $C_1-C_4$  烷基、任选地取代的  $C_2-C_4$  烯基、 $OR_{e2}$  和  $C(O)OR_{e2}$  组成的组，或任何两个  $R_t$  一起形成 5 元或 6 元杂环；

[0766]  $R_v$  选自由氢和任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基组成的组；以及

[0767]  $R_{c2}$  和  $R_{e2}$  各自独立地选自由以下项组成的组：氢、任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  烯基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  炔基、任选地取代的  $C_3-C_{12}$  环烷基、任选地取代的  $C_3-C_{12}$  环烯基、任选地取代的 4 至 12 元杂环、任选地取代的芳基和任选地取代的 4 至 12 元杂芳基；

[0768]  $R_2$  选自由以下项组成的组：任选地取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  烯基、任选地取代的  $C_2-C_{10}$  炔基、任选地取代的  $C_3-C_{12}$  环烷基、任选地取代的  $C_3-C_{12}$  环烯基、任选地取代的 4 至 12 元杂环、任选地取代的芳基、任选地取代的 4 至 12 元杂芳基、卤代和 CN；

[0769]  $R_{3a}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{3c}$  和  $R_{3d}$  各自独立地是氢或氟；

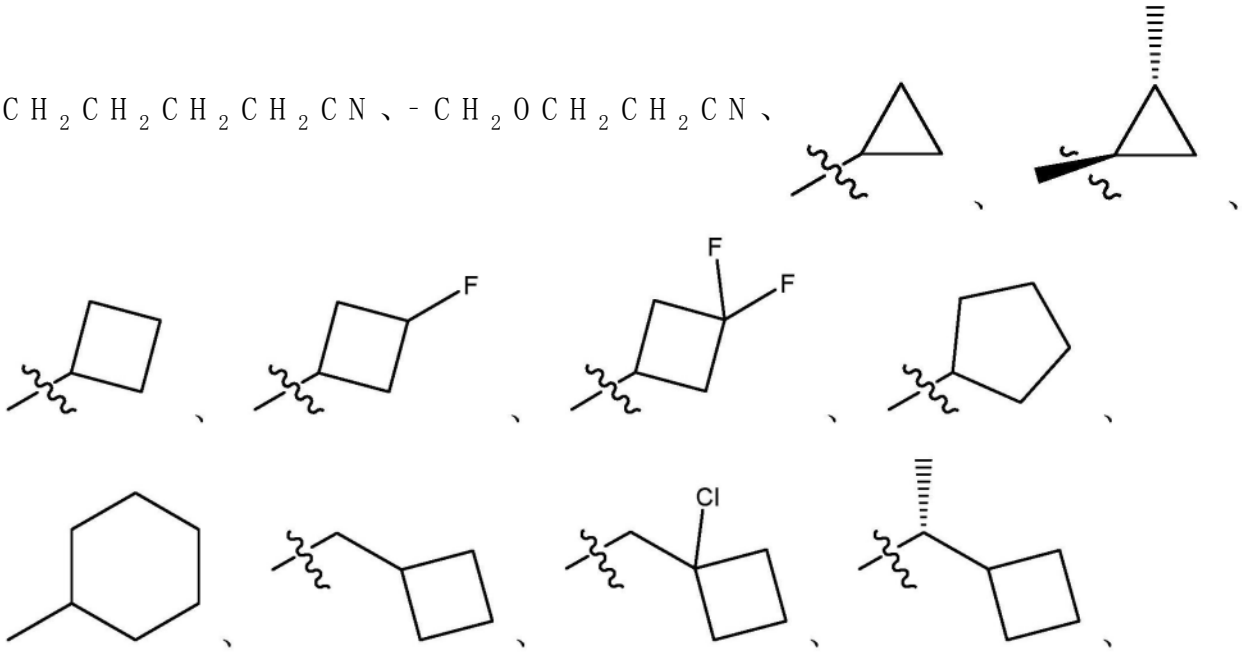
[0770]  $R_4$  是 -H、-Cl、-F、-Br、-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；以及

[0771]  $R_6$  是 CN 或 Cl。

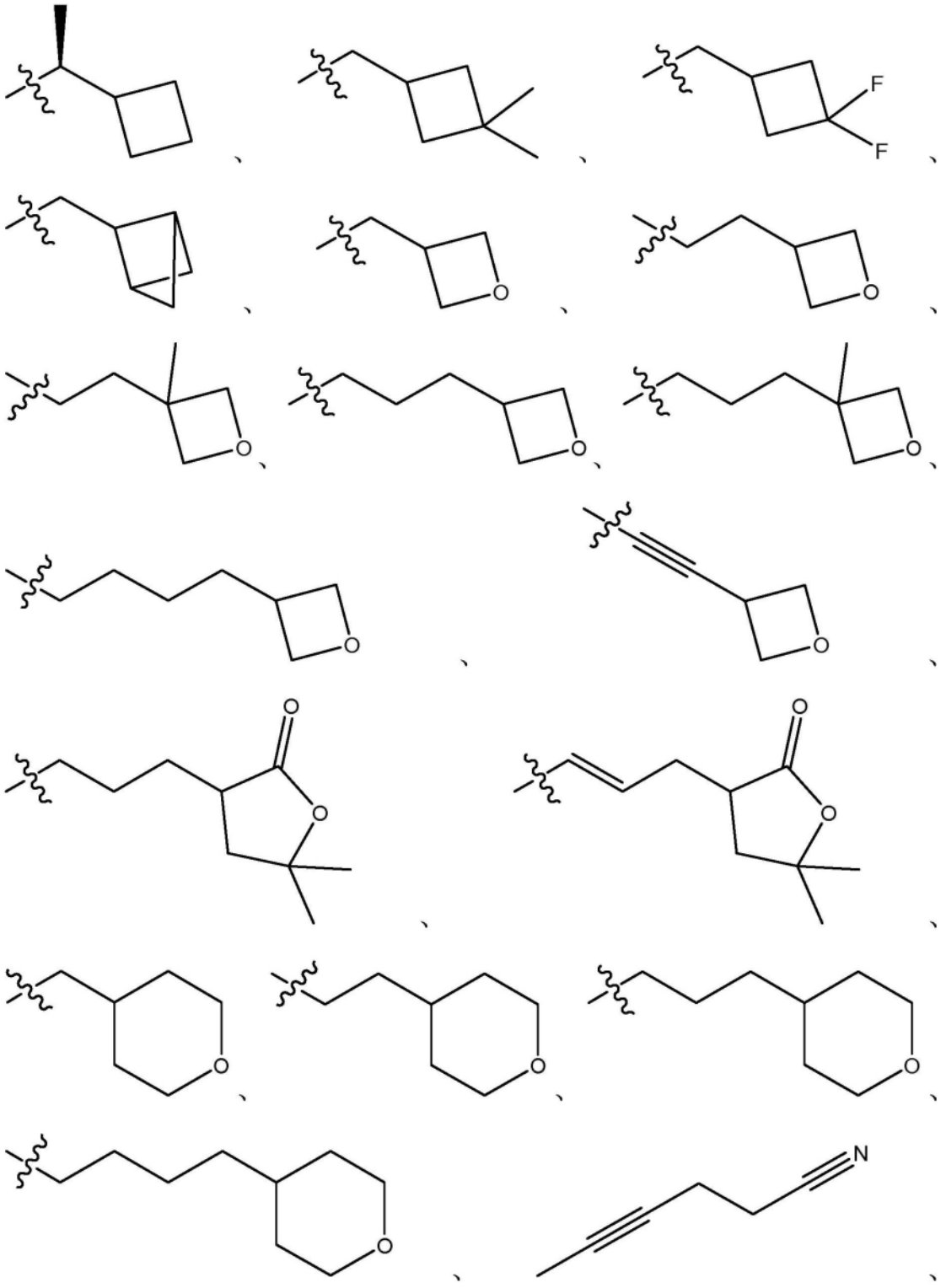
[0772] 实施例 145：根据实施例 144 所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中  $R_t$  和  $R_v$  独立地选自由氢、羟基、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-COOH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 和 -C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 组成的组，或任何两个  $R_t$  一起形成 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-。

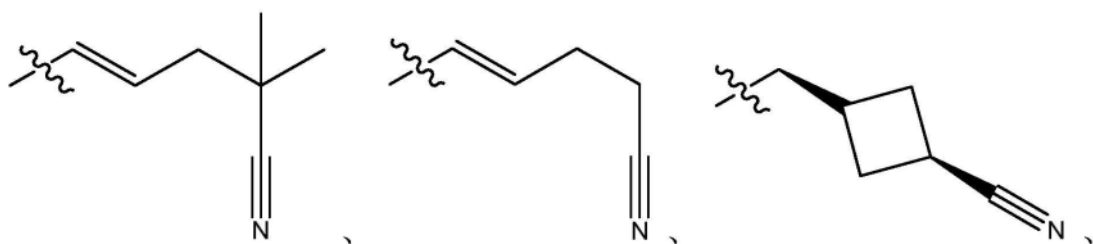
[0773] 实施例 146：根据实施例 144 或 145 所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药，其中  $R_2$  选自由以下项组成的组：-Cl、-Br、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH=CHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH=CHCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、

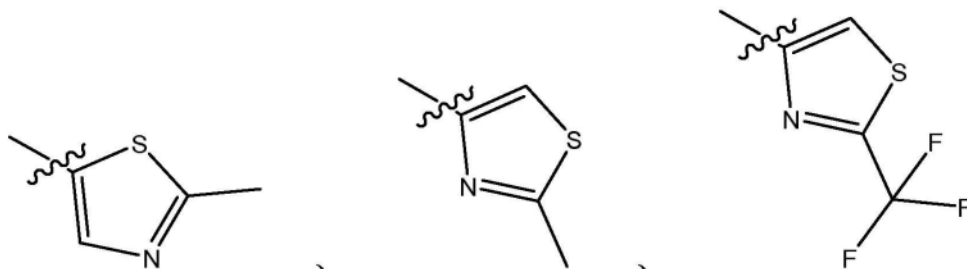
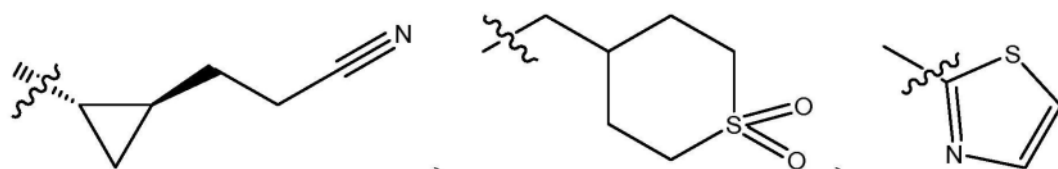
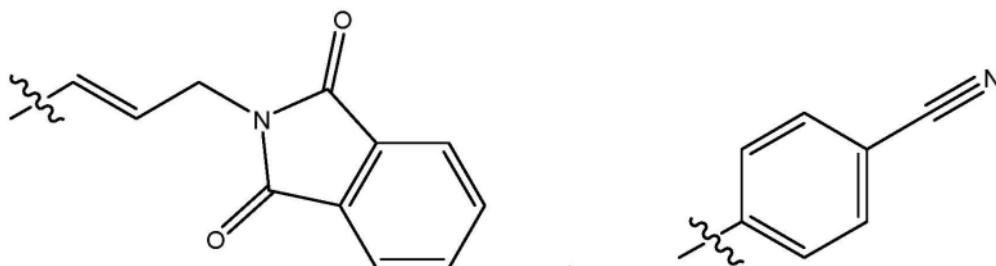


[0774]



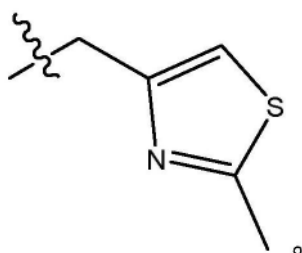


[0775]



和

[0776]



[0777] 实施例147:根据实施例94所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药,其中所述化合物选自由以下项组成的组:1B、2B、3B、4B、5B、6B、7B、8B、9B、10B、11B、12B、

14B、15B、16B、17B、18B、19B、20B、21B、22B、23B、24B、25B、26B、27B、28B、29B、30B、31B、32B、33B、34B、35B、36B、37B、38B、39B、40B、41B、42B、43B、44B、45B、46B、47B、50B、51B、52B、53B、54B、55B、56B、57B、63B、64B、66B、67B、68B、69B、70B、71B、72B、73B、74B、75B、76B、77B、78B、79B、80B、81B、82B、83B、84B、85B、86B、87B、88B、89B、90B、91B、92B、94B、95B、96B、97B、98B、99B、100B、101B、102B、103B、104B、105B、106B、107B、108B、109B、110B、111B、112B、113、114B、115B、116B、117B、118B、119B、120B、121B、122B、124B、125B、126B、127B、128B、129B、130B、131B、132B、133B、134B、135B、136B、137B、138B、139B、140B、141B、142B、143B、144B、145B、146B、147B、148B、149B、150B、151B、153B、155B、156B、157B和158B。

[0778] 实施例148:一种药物组合物,其包含药用载体或赋形剂以及实施例1至147中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0779] 实施例149:一种用于抑制Usp14蛋白的去泛素化活性的方法,其包括使Usp14蛋白与有效量的实施例1至147中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药接触,其量足以抑制Usp14蛋白的去泛素化活性。

[0780] 实施例150:一种用于增强细胞中蛋白酶体对蛋白质的降解的方法,其包括使细胞与有效量的实施例1至147中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药接触,其量应足以增强蛋白酶体对蛋白质的降解。

[0781] 实施例151:一种用于治疗患有与蛋白稳态功能障碍有关的病症的患者的方法,其包括向所述患者施用有效量的根据实施例1至147中任一项所述的化合物。

[0782] 实施例152:根据实施例151所述的方法,其中与蛋白稳态功能障碍有关的病症是功能获得性病症。

[0783] 实施例153:根据实施例151所述的方法,其中与蛋白质稳态功能障碍有关的病症是功能丧失性病症。

[0784] 实施例154:根据实施例151所述的方法,其中所述病症与蛋白质的蛋白稳态功能障碍相关,所述蛋白质选自由以下项组成的组:己糖胺A、囊性纤维化跨膜电导调节剂、天冬氨酰葡萄糖胺酶、 $\alpha$ -半乳糖苷酶A、半胱氨酸转运蛋白、酸性脑神经酰胺酶、酸性 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、保护蛋白、组织蛋白酶A、酸性 $\beta$ -葡萄糖苷酶、酸性 $\beta$ -半乳糖苷酶、艾杜糖醛酸2-硫酸酯酶、 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶、半乳糖脑苷脂酶、酸性 $\alpha$ -甘露糖苷酶、酸性 $\beta$ -甘露糖苷酶、芳基硫酸酯酶B、芳基硫酸酯酶A、N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯硫酸酯酶、酸性 $\beta$ -半乳糖苷酶、N-乙酰葡萄糖胺-1-磷酸转移酶、酸性鞘磷脂酶、NPC-1、酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、 $\beta$ -己糖胺B、肝素N-硫酸酯酶、 $\alpha$ -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶、胰岛淀粉样多肽(IAPP或胰淀素)、 $\alpha$ -氨基葡萄糖苷N-乙酰基转移酶、N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯硫酸酯酶、 $\alpha$ 1抗胰蛋白酶、 $\alpha$ -N-乙酰半乳糖苷酶、 $\alpha$ -神经酰胺酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、 $\beta$ -己糖胺A和酸性脂肪酶、聚谷氨酰胺、 $\alpha$ -突触核蛋白、A $\beta$ 肽、 $\tau$ 蛋白、hERG钾通道、胰岛淀粉样多肽、甲状腺素转运蛋白、亨廷素(Huntingtin)、超氧化物歧化酶、TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)、共剂失调素3(ataxin-3)、超氧化物歧化酶(SOD)和视紫红质。

[0785] 实施例155:根据实施例151所述的方法,其中所述病症与蛋白质的蛋白稳态功能障碍相关,所述蛋白质选自由亨廷素(Huntingtin)、 $\tau$ 蛋白、 $\alpha$ -突触核蛋白、 $\alpha$ 1抗胰蛋白酶和超氧化物歧化酶组成的组。

[0786] 实施例156:根据实施例151所述的方法,其中所述病症选自由亨廷顿舞蹈病、阿

尔茨海默氏病、' 帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、糖尿病和糖尿病并发症组成的组。

[0787] 实施例157:根据实施例151所述的方法,其中所述病症选自自由' 帕金森氏病、' 阿尔茨海默氏病、额颞叶性痴呆 (FTLD)、进行性核上性麻痹 (PSP)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、脊髓小脑共济失调 (SCA)、色素性视网膜炎、朊病毒疾病和自闭症组成的组。

[0788] 实施例158:根据实施例151所述的方法,其进一步包括施用第二试剂,所述第二试剂选自自由蛋白稳态调节剂和药理分子伴侣组成的组。

[0789] 实施例159:一种用于增强受试者中蛋白酶体功能的方法,其包括向所述受试者施用有效量的实施例1至147中任一项所述的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0790] 实施例160:一种用于治疗受试者的以蛋白酶体活性缺乏或泛素-蛋白酶体通路的其他组分缺乏为特征的病症的方法,其包括向所述受试者施用有效量的实施例1至147中任一项所述的化合物或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0791] 实施例161:一种用于治疗有需要的受试者的癌症或肿瘤的方法,其包括向所述受试者施用有效量的实施例1至147中任一项的化合物、或其药用盐、溶剂化物、包合物或前药。

[0792] 示例性实施例

[0793] 通过以下实例说明本发明,这些实例不以任何方式进行限制。

[0794] 式 (IA)、(IB)、(IC) 或 (ID) 以及式 (II)、(IIA)、(IIB) 或 (IIC) 的化合物的示例

[0795] 缩写列表

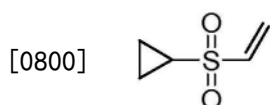
[0796]

缩写	意思
THF	四氢呋喃
EtOAc	乙酸乙酯
MeOH	甲醇
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DCM	二氯甲烷
rt	室温
DIPEA	二异丙基乙胺
TEA	三乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
H	小时
Min	分钟
Pd/ C	碳载钯
二噁烷	1,4-二噁烷
DMP	戴斯-马丁试剂(Dess-Martin Periodinane)
DIBAL-H	二异丁基氢化铝

缩写	意思
Cpd	化合物
Satd	饱和的
Aq	水溶液的
TsCl	4-甲基苯磺酰氯
MsCl	甲磺酰氯
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二叔丁酯
ACN	乙腈
Et <sub>2</sub> AlCl	二乙基氯化铝
n-BuLi	正丁基锂

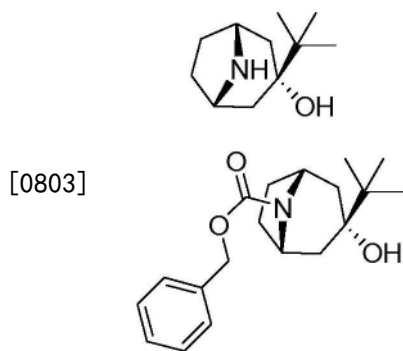
[0798] 实例A.通过IVA的中间体IA的制备

[0799] 中间体IA的制备:(乙烯磺酰基)环丙烷



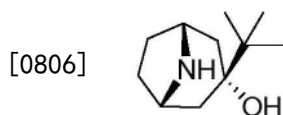
[0801] 向250mL的3颈圆底烧瓶中放入环丙烷磺酰氯(7.05g, 50.2mmol)的THF(50mL)溶液。在氮气下向溶液中加入乙烯基溴化镁(6.55g, 49.9mmol)。将反应在60℃下搅拌过夜,然后将混合物冷却至室温,并用100mL冷盐水淬灭。用EtOAc(3x100mL)萃取所得溶液。用盐水(2x80mL)洗涤混合有机层,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>使其干燥,并真空浓缩。使用EtOAc/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过柱色谱法纯化粗制产物,制得798mg(12%)浅黄色油状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ6.74-6.78(m, 1H), 6.42-6.38(d, 1H, J=13.8Hz), 6.11-6.09(d, 1H, J=10.0Hz), 2.41-2.35(m, 1H), 1.34-1.22(m, 2H), 1.14-1.05(m, 2H)。

[0802] 中间体IIA的制备:(1R, 3R, 5S)-3-(叔丁基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇



[0804] A. (1R, 3R, 5S)-3-(叔丁基)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯

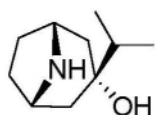
[0805] 向用N<sub>2</sub>吹扫过的250mL的3颈圆底烧瓶中放入LaCl<sub>3</sub>(23mL, 13.9mmol)和苄基(1R, 5S)-3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸盐(3.00g, 11.6mmol)的THF(15mL)溶液。将所得溶液在室温搅拌1小时,然后将溶液冷却至0℃,并逐滴滴加叔丁基氯化镁溶液(14mL)。使反应升温至室温,然后搅拌1小时。用水淬灭反应,然后用EtOAc萃取。将有机层混合,用盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且减压浓缩。用EtOAc/石油醚(1:6)洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化粗制产物,制得2.64g(72%)白色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的计算值:318(M+H);实测值:318。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.39-7.30(m, 5H), 5.13-5.16(m, 2H), 4.33(3, 2H), 2.18-2.12(m, 4H), 1.93-1.90(m, 2H), 1.44-1.49(m, 2H), 1.27(brs, 2H), 0.82(s, 9H)。



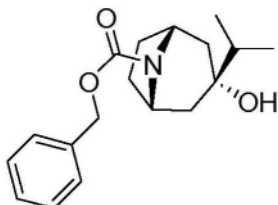
[0807] B. (1R,3R,5S)-3-(叔丁基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇

[0808] 向100mL的圆底烧瓶中放入3-叔丁基-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(1.20g, 3.78mmol, 如前述步骤制备)的MeOH(45mL)溶液。向混合物中加入Pd/C(200mg), 然后将溶液脱气, 并且用H<sub>2</sub>反吹。将反应在室温搅拌140分钟, 然后将悬浮液过滤, 并且将滤液减压浓缩制得800mg (定量) 黄色液体状的粗标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NO的计算值: 184(M+H); 实测值: 184。

[0809] 中间体IIIA的制备: (1R,3R,5S)-3-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇

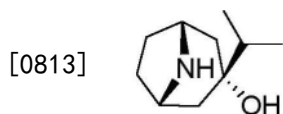


[0810]



[0811] A. (1R,3R,5S)-3-羟基-3-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯

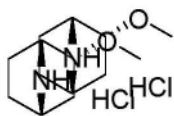
[0812] 向用N<sub>2</sub>吹扫的250mL的3颈圆底烧瓶中放入(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(4.078g, 15.73mmol)的THF(40mL)溶液, 然后加入LaCl<sub>3</sub>(LiCl)<sub>2</sub>(0.6N)(31.5mL, 18.88mmol)。将溶液在室温搅拌1小时, 然后将反应冷却至0℃, 并逐滴滴加异丙基溴化镁(19mL, 18.88mmol)。将反应在0℃搅拌1小时, 然后通过加入水淬灭, 并且用EtOAc萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且减压浓缩。用EtOAc/石油醚(1:10)洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗制产物, 制得3.8g(80%)白色固体状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.38-7.30(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.33(s, 2H), 2.19-2.12(m, 2H), 1.93-1.85(m, 4H), 1.64-1.59(d, 2H, J=9.0Hz), 1.41-1.32(m, 1H), 1.08-1.01(m, 1H), 0.83-0.81(d, 6H, J=6.6Hz), 1.76-1.73(m, 4H)。



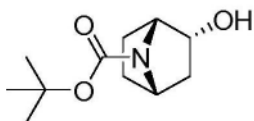
[0814] B. (1R,3R,5S)-3-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇

[0815] 向250mL的圆底烧瓶中放入(1R,3R,5S)-3-羟基-3-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(1.80g, 5.93mmol, 如前述步骤制备)的MeOH(50mL)溶液。向混合物中加入Pd/C(200mg), 然后将溶液脱气, 并且用H<sub>2</sub>反吹。将反应在室温搅拌2小时, 然后将悬浮液过滤, 并且将滤液减压浓缩制得1.00g(定量)白色固体状的粗制标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO的计算值: 170(M+H); 实测值: 170。

[0816] 中间体IVA的制备: (±)-(1R,2R,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐



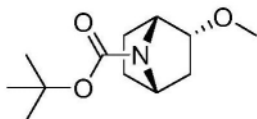
[0817]



[0818] A. (1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[0819] 向用 $N_2$ 吹扫的100mL的圆底烧瓶中放入2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(900mg, 4.26mmol)的MeOH(15mL)溶液,然后加入 $NaBH_4$ (243mg, 6.4mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。通过加入100mL水淬灭反应,然后用EtOAc(3x100mL)萃取混合物。合并有机萃取物,用盐水(3x100mL)洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,并且减压浓缩。用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱,通过使用硅胶柱的柱色谱法纯化残余物,制得550mg(61%)无色油状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{11}H_{20}NO_3$ 的计算值:214(M+H);实测值:214。

[0820]



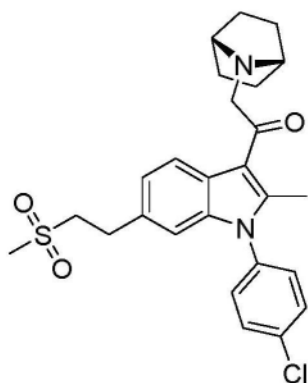
[0821] B. (1R,2R,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[0822] 向用 $N_2$ 吹扫的100mL的圆底烧瓶中放入(1R,2S,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(358mg, 1.68mmol,如前述步骤制备)和 $NaH$ (81mg, 3.38mmol)的DMF(5mL)溶液。随后加入碘甲烷(477mg, 3.36mmol),然后将反应在室温搅拌过夜。通过加入100mL水淬灭反应,并且用EtOAc(3x100mL)萃取所得混合物。合并有机萃取物,用盐水(3x100mL)洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,并且减压浓缩。用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化粗制产物,制得281mg(74%)无色油状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{22}NO_3$ 的计算值:228(M+H);实测值:228。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ): $\delta$ 4.29-4.26(m, 1H), 4.14-4.11(m, 1H), 3.84-3.81(m, 1H), 3.28(s, 3H), 2.17-2.14(m, 1H), 2.03-1.99(m, 1H), 1.80-1.76(m, 1H), 1.61-1.58(m, 1H), 1.49-1.46(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.11-1.08(m, 1H)。

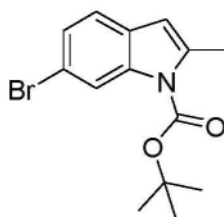
[0823] C. (±)-(1R,2R,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

[0824] 向用 $N_2$ 吹扫的50mL的圆底烧瓶中放入(1R,2S,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(280mg, 1.23mmol,如前述步骤制备)和HCl的二噁烷(3mL)溶液。将所得溶液在室温搅拌2小时,然后将反应减压浓缩,制得140mg白色固体状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_7H_{14}NO$ 的计算值:128(M+H);实测值:128。

[0825] 实例1A.2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮(1A)



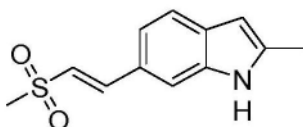
[0826]



[0827] A. 6-溴-2-甲基-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

[0828] 向用 $N_2$ 吹扫过的100mL的圆底烧瓶中放入6-溴-2-甲基-1H-吲哚(1.00g, 4.76mmol)和DMAP(58mg, 0.47mmol)的THF(15mL)溶液,然后加入 $Boc_2O$ (1.565g, 7.17mmol)。将所得溶液在室温搅拌2小时,然后减压去除溶剂。通过柱色谱法纯化粗制产物,制得1.32g(89%)黄色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{14}H_{17}BrNO_2$ 的计算值:310;实测值:310[M+H]。

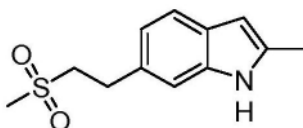
[0829]



[0830] B. (E)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吲哚

[0831] 向用 $N_2$ 吹扫过的20mL的微波管中放入6-溴-2-甲基-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯(1.27g, 4.08mmol, 如前述步骤制备)、DIPEA(1.58g, 12.3mmol)和乙烯基甲基砷(651mg, 6.13mmol)的DMF(15mL)溶液。向搅拌的溶液中加入 $Pd(OAc)_2$ (46.0mg, 0.200mmol)和 $P(o-Tolyl)_3$ (125mg, 0.41mmol)。在微波下将反应加热至160℃保持2.5小时,然后过滤反应,并且减压浓缩滤液。粗制产物通过制备型HPLC(IntelFlash-1)纯化:柱,C18;流动相,ACN:H<sub>2</sub>O=5:95至50:50持续20分钟,然后ACN:H<sub>2</sub>O=50:50至95:5持续10分钟)纯化,制得437mg(46%)黄色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{12}H_{14}NO_2S$ 的计算值:236(M+H);实测值:236。

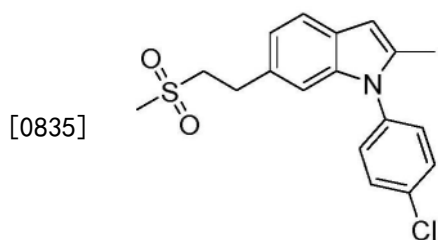
[0832]



[0833] C. 2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吲哚

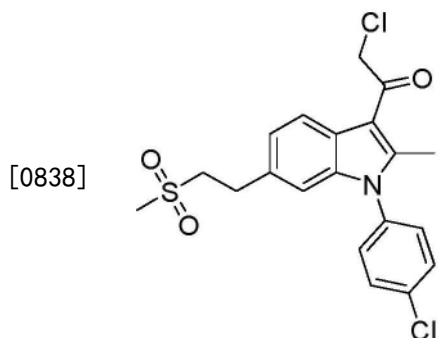
[0834] 向用 $N_2$ 吹扫过的100mL的圆底烧瓶中加入6-[(E)-2-甲磺酰基乙烯基]-2-甲基-1H-吲哚(337mg, 1.43mmol, 如前述步骤制备)的EtOAc(20mL)溶液,然后加入Pd/C(65mg)。将所得溶液脱气并用 $H_2$ 反吹,然后将混合物在室温在 $H_2$ 气氛下搅拌3小时。从烧瓶中排出 $H_2$ ,然

后将反应过滤,并且减压浓缩滤液,制得290mg (85%)黄色固体状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{16}NO_2S$ 的计算值:238(M+H);实测值:238。



[0836] D.1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吲哚

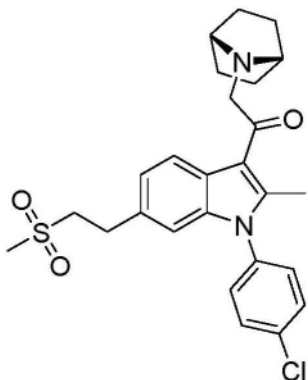
[0837] 向用 $N_2$ 吹扫的20mL的微波管中放入6-(2-甲磺酰基乙基)-2-甲基-1H-吲哚(340mg,1.43mmol,如前述步骤制备)、1-氯-4-碘苯(512mg,2.15mmol)和 $K_3PO_4$ (608mg,2.86mmol)的二噁烷(10mL)溶液。然后加入(1R,2R)-环己烷-1,2-二胺(33mg,0.29mmol)和CuI(27mg,0.14mmol)。在微波中将反应加热至130℃持续3小时。将反应过滤,并且用100mL盐水稀释滤液。用DCM(3x150mL)萃取混合物,合并萃取物,用无水 $MgSO_4$ 干燥,并且减压浓缩。粗制产物通过快速制备型HPLC((IntelFlash-1):柱,C18;流动相,ACN:H<sub>2</sub>O=5:95至60:40持续15分钟,然后ACN:H<sub>2</sub>O=60:40持续10分钟)纯化,制得220mg(44%)黄色固体状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{18}H_{19}ClNO_2S$ 的计算值:348(M+H);实测值:348。



[0839] E.2-氯-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吲哚-3-基)乙-1-酮

[0840] 向用 $N_2$ 吹扫的50mL的3颈圆底烧瓶中放入1-(4-氯苯基)-6-(2-甲磺酰基乙基)-2-甲基-1H-吲哚(100mg,0.290mmol,如前述步骤制备)的DCM(2mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后边搅拌边逐滴滴加 $Et_2AlCl$ 的溶液(0.55mL,0.493mmol)。将溶液在0℃搅拌30分钟,然后将2-氯乙酰氯(40.0μL,0.503mmol)逐滴滴加到搅拌的反应中。将溶液在0℃搅拌30分钟,然后加热至室温并搅拌1小时。用10mL盐水稀释反应混合物,然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液将pH调节至8。用DCM(2x30mL)萃取混合物,合并有机萃取物,用盐水(3x10mL)洗涤,并用无水 $Na_2SO_4$ 干燥。减压去除溶剂,制得120mg(98%)粗制黄色油状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{20}H_{20}Cl_2NO_3S$ 的计算值:424(M+H);实测值:424。

[0841]



[0842] F.2-((1S,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-甲磺酰基乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮(1A)

[0843] 向用 $N_2$ 吹扫的50mL的圆底烧瓶中放入2-氯-1-[1-(4-氯苯基)-6-(2-甲磺酰基乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]乙-1-酮(120mg, 0.28mmol, 如前述步骤制备)的DMF(2mL)溶液。然后加入7-氮杂双环[2.2.1]庚烷(194mg, 2.00mmol)和 $K_2CO_3$ (160mg, 1.16mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。粗制产物通过快速制备型HPLC((IntelFlash-1):柱,C18;流动相,ACN:H<sub>2</sub>O(带有0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ )=0:100至95:5持续15分钟,然后MeOH(带有0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ ):H<sub>2</sub>O(带有0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ )=95:5持续10分钟)纯化,制得47.5mg(35%)黄色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{26}H_{30}ClN_2O_3S$ 的计算值:485.2(M+H);实测值:485.3。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.73(d, J=8.8Hz, 2H), 7.52(d, J=8.8Hz, 2H), 7.19(d, J=8.0Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 3.71(s, 2H), 3.43-3.35(m, 4H), 3.05-3.00(m, 2H), 2.94(s, 3H), 1.73-1.67(m, 4H), 1.30-1.23(m, 4H)。

[0844] 使用实例1A中所述的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

[0845]

Cpd	数据
2A	<p><b>2-((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 的计算值: 499 (M+H); 实测值: 499。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 4H)。</p>
4A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-2-((1R,3R,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 515 (M+H); 实测值: 515。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.10-2.09 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 2H)。</p>
5A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-吡啶-3-基)-2-((1R,3S,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 515 (M+H); 实测值: 515。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.38-4.37 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.54-1.48 (m, 4H)。</p>

[0846]

Cpd	数据
6A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2-((1<i>R</i>,2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 501 (M+H); 实测值: 501。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.39-1.38 (m, 1H), 0.83-0.79 (m, 1H)。</p>
7A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2-(4-羟基吡啶-1-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 489 (M+H); 实测值: 489。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H)。</p>
16A	<p><b>2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-6-(2-(环丙基磺酰基)乙基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 的计算值: 511 (M+H); 实测值: 511。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05-8.03 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.74-7.72 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.53-7.51 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.21-7.19 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.95 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.44-3.40 (m, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.71-1.69 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 4H), 0.98-0.96 (m, 4H)。</p>

[0847]

Cpd	数据
23A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-6-(2-(环丙基磺酰基)乙基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2-((1<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 541 (M+H); 实测值: 541。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06-8.04 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.74-7.72 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.54-7.51 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.21-7.19 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.95 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.66 (brs, 2H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 4H), 1.60-1.56 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 4H)。</p>
24A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2-((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 541 (M+H); 实测值: 541。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07-8.05 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.75-7.73 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.54-7.52 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.22-7.20 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.96 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.73 (brs, 3H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.33 (brs, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.91 (brs, 2H), 1.64-1.49 (m, 6H), 0.98-0.93 (m, 4H)。</p>
8A	<p><b>3-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.) C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O 的计算值: 432 (M+H); 实测值: 432。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, <i>d</i><sub>6</sub>-DMSO): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.29-1.27 (m, 4H)。</p>

[0848]

Cpd	数据
17A	<p><b>4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-6-基)丁腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.) C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O 的计算值: 446 (M+H); 实测值: 446。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 4H), 1.28-1.26 (m, 4H)。</p>
10A	<p><b>(±)-3-(1-(4-氯苯基)-3-(2-((2<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 448 (M+H); 实测值: 448。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.71-3.72 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.04-3.06 (m, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 2H), 1.93-1.95 (m, 2H), 1.67-1.69 (m, 2H)。</p>
15A	<p><b>(±)-3-(1-(4-氯苯基)-3-(2-((2<i>S</i>)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 462 (M+H); 实测值: 462。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.76 (brs, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 1H)。</p>

[0849]

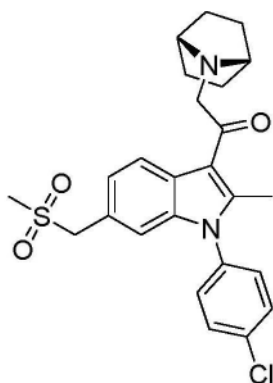
Cpd	数据
20A	<p><b>3-(1-(4-氯苯基)-3-(2-((1R,3R,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 462 (M+H); 实测值: 462。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.21 (brs, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 4H) 1.59-1.55 (m, 2H)。</p>
21A	<p><b>3-(1-(4-氯苯基)-3-(2-((1R,3S,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 462 (M+H); 实测值: 462。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.73 (brs, 3H), 3.32 (brs, 2H), 2.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 6H)。</p>
31A	<p><b>3-(3-(2-(3-(叔丁基)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 518 (M+H); 实测值: 518。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.24 (brs, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.08-2.11 (m, 2H), 1.96 - 1.75 (m, 4H), 1.34 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 0.77 (s, 9H)。</p>

[0850]

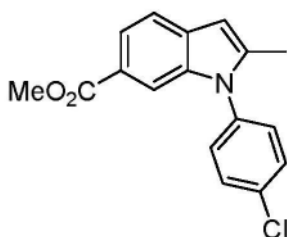
Cpd	数据
32A	<p><b>3-(1-(4-氯苯基)-3-(2-(3-羟基-3-异丙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 504 (M+H); 实测值: 504。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.7Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.25 (brs, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.83-1.82 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 6H)。</p>
33A	<p><b>3-(3-(2-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O 的计算值: 446 (M+H); 实测值: 446。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.34-1.32 (m, 2H), 1.15-1.13 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 3H), 0.90-0.71 (m, 3H)。</p>
18A	<p><b>(±)-4-(1-(4-氯苯基)-3-(2-((2<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丁腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 462 (M+H); 实测值: 462。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.01(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.17(d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 1H)。</p>

Cpd	数据
19A	<p><b>(±)-4-(1-(4-氯苯基)-3-(2-((2S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丁腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 476 (M+H); 实测值: 476。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.74-3.71 (m, 3H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.68 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.99-1.98 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 4H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 1H)。</p>
[0851] 25A	<p><b>4-(1-(4-氯苯基)-3-(2-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 476 (M+H); 实测值: 476。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.82 (brs, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (brs, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 6H), 1.58-1.55 (m, 2H)。</p>
26A	<p><b>4-(1-(4-氯苯基)-3-(2-(3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基)丙腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 476 (M+H); 实测值: 476。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.52 (m, 10H)。</p>

[0852] 实例2A.2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮(3A)

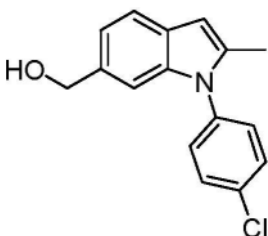


[0853]



[0854] A. 1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯

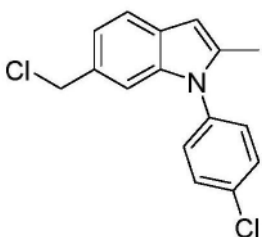
[0855] 向用 $N_2$ 吹扫的25mL的密封管中放入2-甲基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯(1.5g, 7.93mmol)、1-氯-4-碘苯(3.8g, 15.94mmol)和 $K_3PO_4$ (5.3g, 24.97mmol)的二噁烷(10mL)溶液。向搅拌的溶液中加入CuI(310mg, 1.63mmol)和(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(390mg, 3.42mmol)。将所得溶液在120℃搅拌8小时。将反应冷却到室温,用100mL水淬灭,然后用EtOAc(2x500mL)萃取混合物。合并有机萃取物,用盐水(2x50mL)洗涤,然后减压浓缩,制得2.3g(97%)棕色固体状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{17}H_{15}ClNO_2$ 的计算值:300(M+H);实测值:300



[0856]

[0857] B. (1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-基)甲醇

[0858] 向用 $N_2$ 吹扫的500mL的圆底烧瓶中放入1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯(2.3g, 7.67mmol, 如前述步骤制备)的THF(200mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后分批加入 $LiAlH_4$ (585mg, 17.24mmol)。将反应在室温搅拌1小时,然后通过加入10mL水淬灭。通过过滤除去固体,然后减压浓缩滤液,制得1.6g(77%)白色固体状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{16}H_{15}ClNO$ 的计算值:272(M+H);实测值:272。

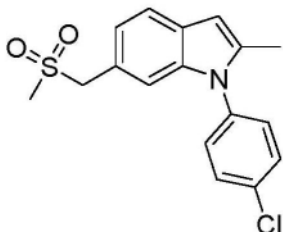


[0859]

[0860] C.6-(氯甲基)-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡啶

[0861] 向用N<sub>2</sub>吹扫的250mL的圆底烧瓶中放入[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基]甲醇(1.0g, 3.68mmol, 如前述步骤制备)的DCM(20mL)溶液。向溶液中加入TEA(900mg, 8.89mmol)和MsCl(600mg, 5.24mmol), 然后将反应在室温搅拌16小时。通过加入100mL水淬灭反应, 并用EtOAc(2x200mL)萃取混合物。合并有机萃取物, 用盐水(2x100mL)洗涤, 减压浓缩, 制得100mg(9%)白色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N的计算值: 290(M+H); 实测值: 290。

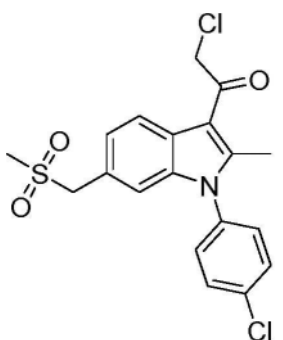
[0862]



[0863] D.1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡啶

[0864] 向用N<sub>2</sub>吹扫的50mL的圆底烧瓶中放入6-(氯甲基)-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡啶(200mg, 0.69mmol, 如前述步骤制备)的DMF(5mL)溶液。向溶液中加入甲烷亚磺酸钠(351mg, 3.44mmol), 将反应在120℃搅拌1小时。通过加入10mL水淬灭反应, 并用EtOAc(2x50mL)萃取。将有机层混合, 用盐水(2x10mL)洗涤, 并减压浓缩, 制得118mg(51%)黄色固体状的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.69-7.66(m, 2H), 7.53-7.48(m, 3H), 7.12-7.08(m, 2H), 6.46(s, 1H), 4.45(s, 1H), 2.82(s, 3H), 2.78(s, 3H)。

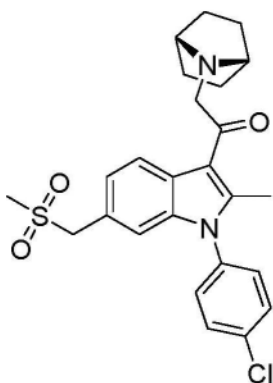
[0865]



[0866] E.2-氯-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮

[0867] 向用N<sub>2</sub>吹扫的50mL的3颈圆底烧瓶中放入1-(4-氯苯基)-6-(甲磺酰基甲基)-2-甲基-1H-吡啶(200mg, 0.60mmol, 如前述步骤制备)的DCM(5mL)溶液。向溶液中加入Et<sub>2</sub>AlCl(1mL, 0.89mmol)和2-氯乙酰氯(100mg, 0.89mmol)。将所得溶液在室温搅拌5小时, 然后用水(10mL)淬灭反应, 并用EtOAc(2x50mL)萃取。合并有机萃取物, 用盐水(2x10mL)洗涤, 减压浓缩, 制得棕色固体状的140mg粗制标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S的计算值: 410(M+H); 实测值: 410。

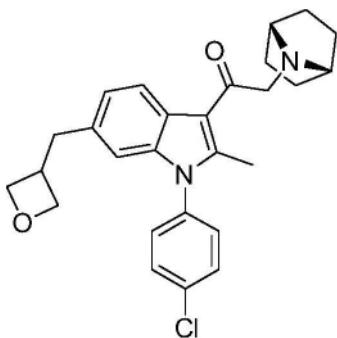
[0868]



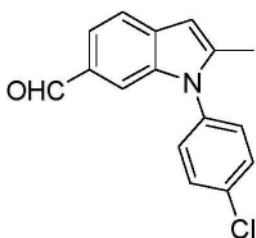
[0869] F. 2-(7-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-((甲基磺酰基)甲基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮 (3A)

[0870] 向用 $N_2$ 吹扫过的50mL的圆底烧瓶中放入2-氯-1-[1-(4-氯苯基)-6-(甲磺酰基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]乙-1-酮(144mg, 0.35mmol, 如前述步骤制备)的DMF(3mL)溶液, 然后加入 $K_2CO_3$ (242mg, 1.74mmol)和4-氯环己-1-胺(233mg, 1.74mmol)。将所得溶液在室温搅拌5小时。粗制产物通过快速制备型HPLC((IntelFlash-1):柱,C18;流动相, $H_2O/ACN=100:1$ 至 $45:55$ 持续30分钟)纯化, 制得29mg(18%)黄色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{25}H_{28}ClN_2O_3S$ 的计算值: 471(M+H); 实测值: 471。 $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.13-8.11(d,  $J=8.4$ Hz, 1H),  $\delta$  7.76-7.74(d,  $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56-7.54(d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.28(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 4.49(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.40(s, 2H), 2.83(s, 3H), 2.57(s, 3H), 1.72-1.70(m, 4H), 1.29-1.27(m, 4H)。

[0871] 实例3A.2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡啶-3-基)乙-1-酮(11A)



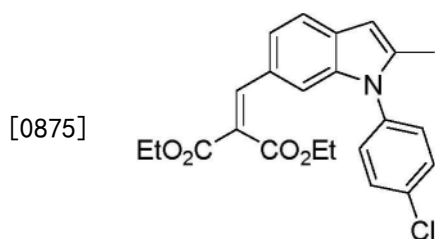
[0872]



[0873] A. 1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-甲醛

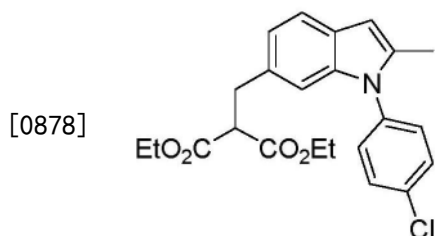
[0874] 向用 $N_2$ 吹扫过的50mL的圆底烧瓶中放入[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基]甲醇(770mg, 2.84mmol, 如实例2A的步骤B制备)的DCM(30mL)溶液。向溶液中添加DMP(1.33g, 3.11mmol), 并将所得溶液在室温搅拌2小时。用EtOAc/石油醚(1/10)洗脱, 通过硅胶柱色谱

法纯化粗制反应混合物,制得577mg (75%) 浅黄色油状的标题化合物。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{16}H_{13}ClNO$  的计算值: 270 (M+H) ; 实测值: 270。



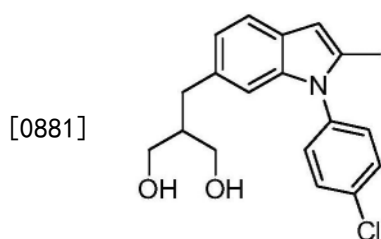
[0876] B. 2-((1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-基)亚甲基)丙二酸二乙酯

[0877] 向具有 $N_2$ 的100mL的圆底烧瓶中加入1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-甲醛 (1.377g, 5.12mmol, 如前述步骤制备)、丙二酸二乙酯 (3.9mL, 25.6mmol)、哌啶 (0.48mL, 4.86mmol) 和苯甲酸 (384mg, 3.14mmol) 的甲苯 (50mL) 溶液, 然后将反应在油浴中于110℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用50mL EtOAc稀释、用盐水 (3x15mL) 洗涤、干燥、减压浓缩。用EtOAc/石油醚 (1/10) 洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗制产物, 制得1.781g (85%) 浅黄色油状的标题化合物。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{23}H_{23}ClNO_4$  的计算值: 412 (M+H) ; 实测值: 412。



[0879] C. 2-((1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基)丙二酸二乙酯

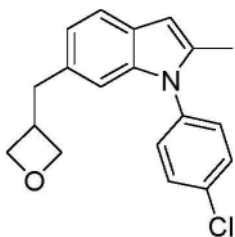
[0880] 向100mL的圆底烧瓶中放入2-[[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-基]亚甲基]丙二酸1,3-二乙酯 (1.781g, 4.33mmol, 如前述步骤制备) 和Pd/C (178mg) 的EtOAc (50mL) 溶液。将所得溶液脱气并用 $H_2$ 反吹, 然后室温在 $H_2$ 下搅拌过夜。过滤悬浮液, 减压浓缩滤液。用EtOAc/石油醚 (1/10) 洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗制产物, 制得1.58g (88%) 黄色油状的标题化合物。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{23}H_{24}ClNO_4$  的计算值: 414 (M+H) ; 实测值: 414。



[0882] D. 2-((1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基)丙烷-1,3-二醇

[0883] 向用 $N_2$ 吹扫的100mL的圆底烧瓶中放入2-[[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-基]甲基]丙二酸1,3-二乙酯 (1.580g, 3.82mmol, 如前述步骤制备) 的THF (50mL) 溶液, 随后边搅拌边逐滴滴加DIBAL-H (30.6mL, 30.6mmol)。将所得溶液在室温搅拌3小时, 然后通过加入30mL甲醇/饱和罗谢尔盐水溶液淬灭反应。过滤混合物, 然后用盐水 (2x20mL) 洗涤滤液、干燥、减压浓缩。用EtOAc/石油醚 (1/1) 洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化粗制产物, 制得731mg (58%) 浅黄色油状的标题化合物。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{19}H_{21}ClNO_2$  的计算值: 330 (M+H) ; 实测值: 330。

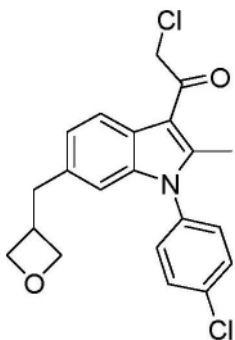
[0884]



[0885] E. 1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吲哚

[0886] 向用N<sub>2</sub>吹扫的100mL的圆底烧瓶中放入2-[[1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吲哚-6-基]甲基]丙烷-1,3-二醇(1.20g,3.64mmol,如前述步骤制备)的THF(50mL)溶液,然后将溶液冷却至0℃,并逐滴滴加正丁基锂(1.46mL,3.64mmol)。30分钟后,加入TsCl(693mg,3.63mmol),并将混合物在0℃搅拌1小时。将正丁基锂(1.57mL,4.00mmol)逐滴滴加到0℃的搅拌的反应混合物中,然后将反应加热到60℃并搅拌3小时。将反应冷却至室温,通过加入30mL盐水淬灭,用EtOAc(3x30mL)萃取。合并有机萃取物,用盐水(1x30mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且减压浓缩。用EtOAc/石油醚(1/10)洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化粗制产物,制得795mg(70%)浅黄色油状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClNO的计算值:312(M+H);实测值:312。

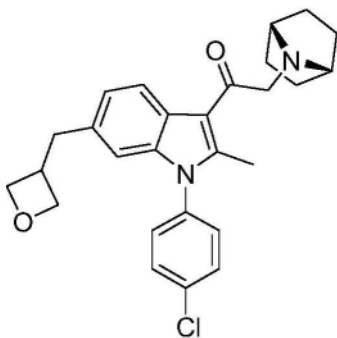
[0887]



[0888] F. 2-氯-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吲哚-3-基)乙-1-酮。

[0889] 向用N<sub>2</sub>吹扫的25mL的圆底烧瓶中放入1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吲哚(110mg,0.35mmol,如前述步骤制备)的DCM(10mL)溶液,然后加入2-氯乙酰氯(80.0μL,1.01mmol)和Et<sub>2</sub>AlCl(0.78mL,0.70mmol)。将所得溶液在0℃搅拌40分钟,然后将混合物减压浓缩,制得142mg黄色油状的(粗制)标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>的计算值:388(M+H);实测值:388。

[0890]



[0891] G. 2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吲哚-3-基)乙-1-酮(11A)

[0892] 向用N<sub>2</sub>吹扫的25mL的圆底烧瓶中放入2-氯-1-[1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡啶-3-基]乙-1-酮(111mg, 0.286mmol, 如前述步骤制备)的DMF(5mL)溶液, 然后加入7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(77mg, 0.572mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(59.0mg, 0.427mmol)。将反应在室温搅拌过夜, 然后将粗制产物通过制备型HPLC(柱, X-bridge RP18, 19×150mm; 流动相: 水(0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN 85:15至40:60持续10分钟)纯化, 制得42.8mg(33%)白色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值: 449(M+H); 实测值: 449。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.28-7.23(m, 2H), 7.07-7.04(m, 1H), 6.74(s, 1H), 4.75-4.71(m, 2H), 4.45-4.41(m, 2H), 3.89(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.31-3.21(m, 1H), 3.04(d, J=7.8Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 1.90-1.88(m, 4H), 1.39-1.36(m, 4H)。

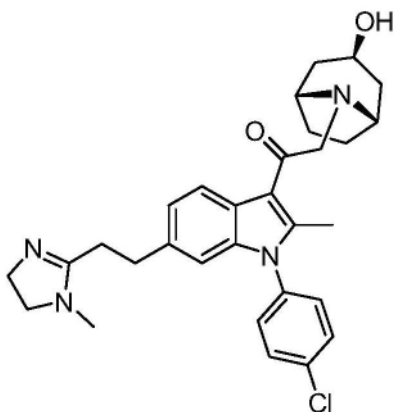
[0893] 使用实例3A中所述的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件, 制备了以下代表本发明的化合物:

Cpd	数据
[0894] 12A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡啶-3-基)-2-((1R,2S,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的计算值: 479(M+H); 实测值: 479。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.09(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 4.77-4.75(m, 2H), 4.46-4.43(m, 2H), 4.02-3.96(m, 3H), 3.81(brs, 1H), 3.56(brs, 1H), 3.31-3.25(m, 4H), 3.06(d, J=7.6 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.32-2.31(m, 1H), 2.05-1.96(m, 2H), 1.77-1.72(m, 1H), 1.59-1.57(m, 1H), 1.10-1.07(m, 1H)。</p>
13A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡啶-3-基)-2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的计算值: 465(M+H); 实测值: 465。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.98(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.73(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.51(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.07(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 4.70(d, J=3.6 Hz, 1H), 4.56-4.52(m, 2H), 4.30-4.27(m, 2H), 4.06(d, J=5.1 Hz, 1H), 3.76-3.65(m, 2H), 3.24-3.12(m, 1H), 2.96(d, J=7.8 Hz, 2H), 2.52(s, 3H), 2.06-1.98(m, 2H), 1.81(m, 1H), 1.60-1.57(m, 1H), 1.40-1.30(m, 1H), 1.39-1.36(m, 1H)。</p>

Cpd	数据
14A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-3-基)-2-(4-羟基吡啶-1-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 453 (M+H); 实测值: 453。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.46-4.43 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 3H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 5H), 2.03 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 3H)。</p>
22A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-3-基)-2-((1R,3r,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 479 (M+H); 实测值: 479。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 3H), 3.75 (brs, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.12 (brs, 3H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 2H)。</p>
27A	<p><b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-3-基)-2-((1R,3S,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 479 (M+H); 实测值: 479。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.55-4.53 (m, 2H), 4.37-4.36 (m, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 3H), 3.23-3.16 (m, 3H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.63-1.62 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 4H)。</p>

[0895] 实例4A.1 - (1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基)-1H-咪唑-3-基)-2-((1R,3S,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮 (28A)

[0897]



[0898] 1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基)-1H-咪唑-3-基)-2-((1R,3S,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮 (28A)。

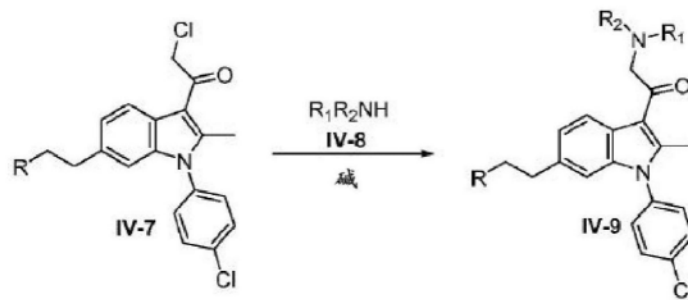
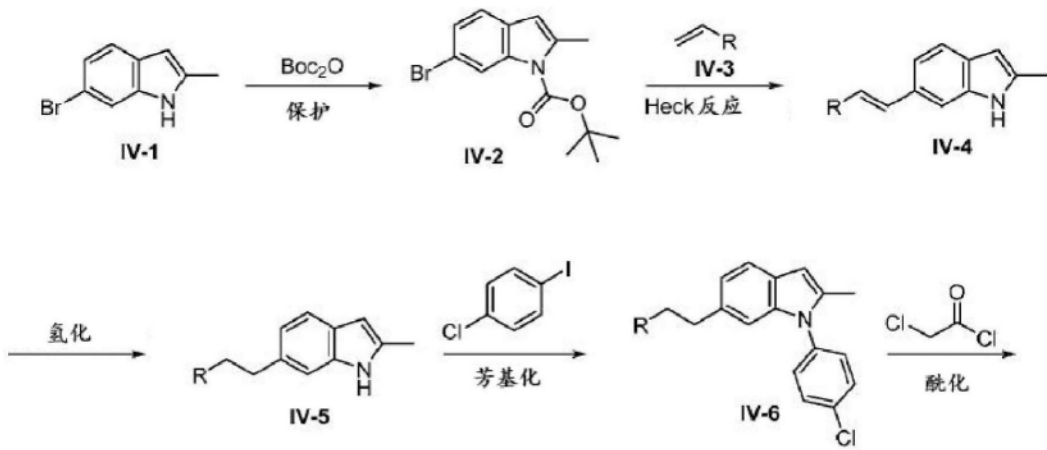
[0899] 向25mL的圆底烧瓶中放入3-(1-(4-氯苯基)-3-(2-((1R,3S,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酰基)-2-甲基-1H-咪唑-6-基)丙腈(212mg, 0.46mmol, 如实例1A中所制备)的MeOH和DCM(10mL)的混合物溶液。将氯化氢气体引入烧瓶中, 然后加入TEA(252mg, 2.49mmol)和(2-氨基乙基)(甲基)胺(68mg, 0.92mmol)。将所得混合物在0℃搅拌0.5小时, 然后加热至室温并搅拌24小时。将粗制反应混合物(6mL)通过快速制备型HPLC((CombiFlash-1)柱, C18硅胶; 流动相, 水/MeOH=95:5至50:50持续35分钟)纯化, 制得19mg(8%)白色固体状的标题化合物。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{30}H_{36}ClN_4O_2$ 的计算值: 519(M+H); 实测值: 519。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.92-7.93(m, 1H), 7.57-7.59(m, 2H), 7.26-7.28(m, 2H), 7.15-7.18(m, 1H), 6.86(s, 1H), 3.95-3.99(m, 1H), 3.92(s, 2H), 3.66-3.71(m, 2H), 3.51(brs, 2H), 3.31-3.36(m, 2H), 3.01-3.05(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.54-2.58(m, 2H), 2.07-2.09(m, 2H), 1.87-1.88(m, 2H), 1.74-1.79(m, 2H), 1.61-1.66(m, 2H)。

[0900] 使用实例4A中所述的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件, 制备了以下代表本发明的化合物:

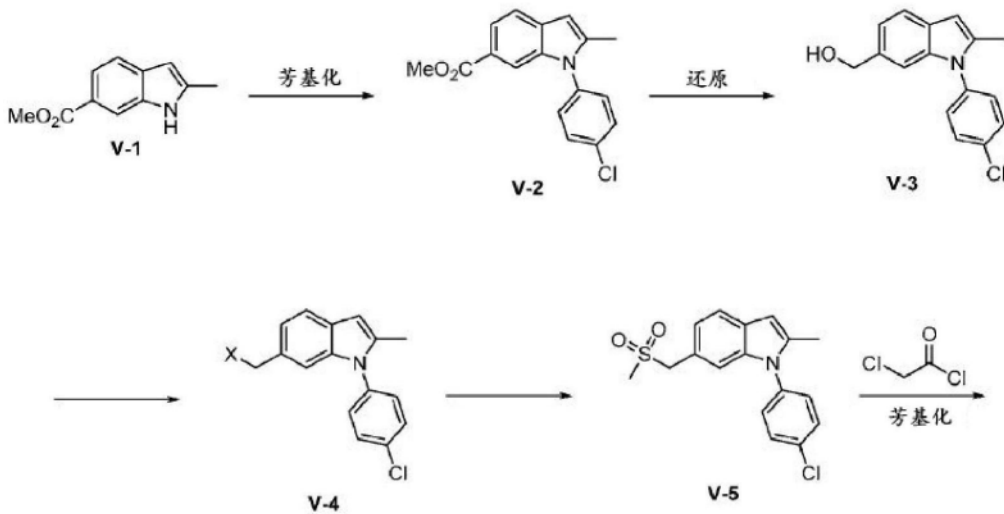
Cpd	数据
[0901] 29A	<b>1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-(2-(1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)乙基)-1H-咪唑-3-基)-2-((1R,3R,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙-1-酮</b> 质谱(LCMS, ESI pos.): $C_{30}H_{36}ClN_4O_2$ 的计算值: 519/521 (M+H); 实测值: 519。 <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, $CD_3OD$ ): $\delta$ 8.07(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71
[0902]	(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 4.03-4.08(m, 1H), 3.73-3.85(m, 4H), 3.55(s, 2H), 3.01-3.05(m, 2H), 2.95(s, 3H), 2.82-2.86(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.24-2.36(m, 4H), 2.11-2.15(m, 2H), 1.80-1.85(m, 2H)。

[0903] 通用方案

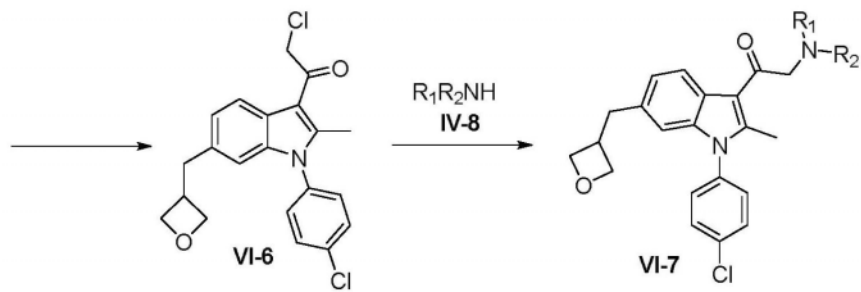
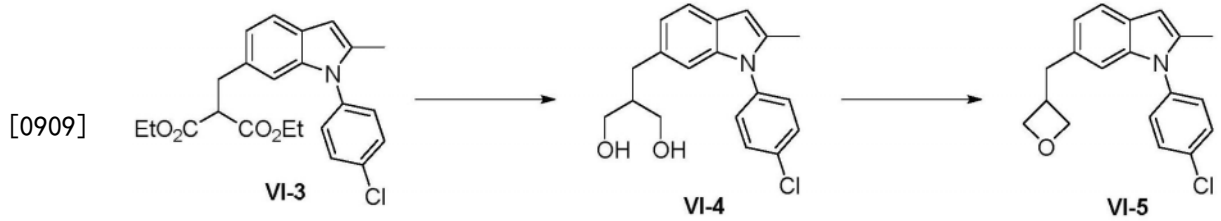
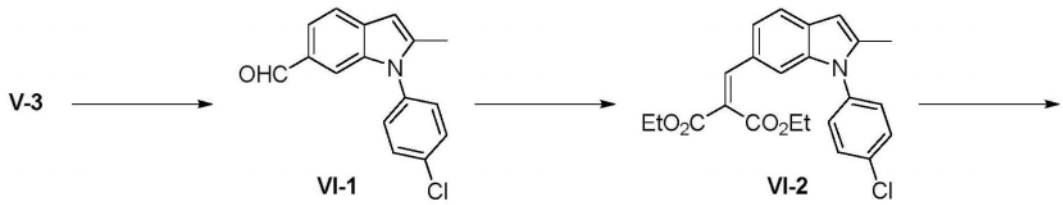
[0904] 方案IV



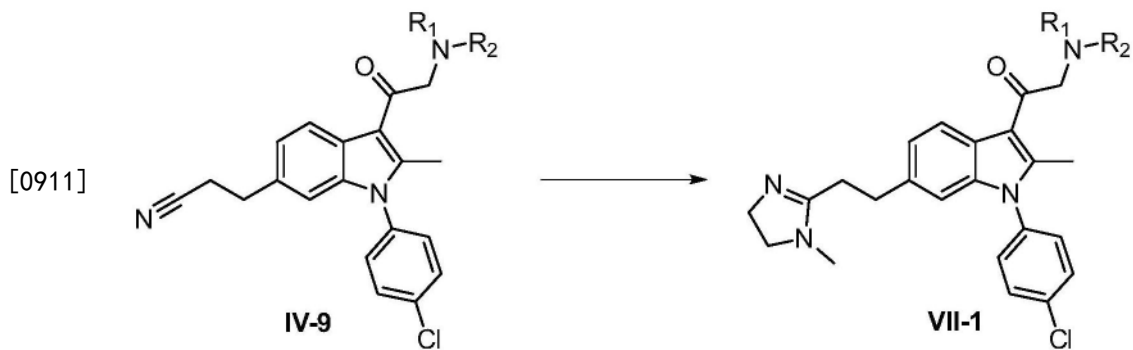
[0906] 方案V



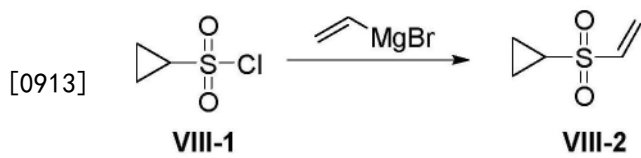
[0908] 方案VI



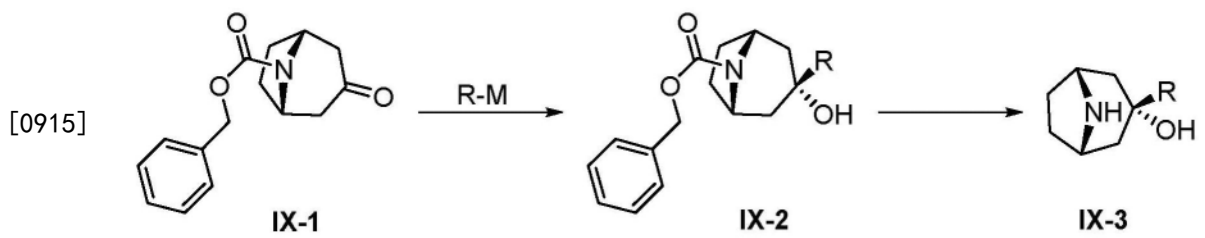
[0910] 方案VII



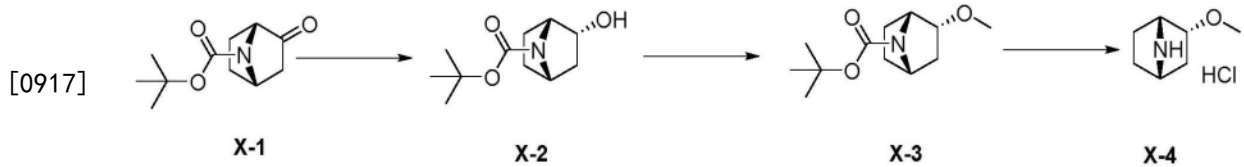
[0912] 方案VIII



[0914] 方案IX



[0916] 方案X



[0918] 实例5A:Usp14抑制测定

[0919] 使用先前描述的方法[B.H.Lee等人Nature 2010,467(9),179,其内容以引用方式明确并入本文],选择化合物,本文所述抑制USP14的化合物,如表4所示。下表中的“I”表示 $IC_{50} > 0.1\mu M$ ,下表中的“II”表示 $IC_{50}$ 在 $0.05\mu M$ 至 $0.1\mu M$ 之间,“III”表示 $IC_{50} < 0.05\mu M$ 。下表中的 $IC_{50}$ 值代表至少两次实验测定的平均值。

[0920] 表4.

化合物编号	Usp14 $IC_{50}$ 分类
1A	III
2A	III
3A	II
4A	III
5A	III
6A	III
7A	III
8A	III
9A	I
10A	III
11A	III
12A	II
13A	III
14A	II
15A	III
16A	III
17A	III
18A	III
19A	III
20A	I
21A	II
22A	II

化合物编号	Usp14 $IC_{50}$ 分类
23A	III
24A	II
25A	I
26A	I
27A	I
28A	III
29A	III
30A	II
31A	I
32A	II
33A	III

[0923] 式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)或(IIIe)的化合物的实例

[0924] 缩写列表

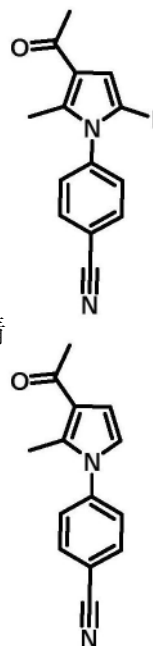
缩写	意思
THF	四氢呋喃
EtOAc	乙酸乙酯
MeOH	甲醇
乙醇	乙醇
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲基亚砷
rt	室温
DIPEA	二异丙基乙胺
dppf	1,1'-二茂铁二基-双(二苯基膦)
TEA	三乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
h	小时
min	分钟
Pd/ C	碳载钯
二噁烷	1,4-二噁烷
DMP	戴斯-马丁试剂
DIBAL-H	二异丁基氢化铝
Cpd	化合物
Satd	饱和的
Aq	水溶液的
TsCl	4-甲基苯磺酰氯
MsCl	甲磺酰氯
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二叔丁酯
ACN	乙腈
MeCN	乙腈
Et <sub>2</sub> AlCl	二乙基氯化铝

[0925]

缩写	意思
n-BuLi	正丁基锂
HPLC	高效液相色谱法
TLC	薄层色谱法

[0926]

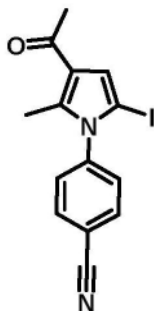
[0927] 实例B. 中间体IB至XXXIB的制备



[0928] 中间体IB的制备:4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[0929] A.4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[0930] 向2L的3颈圆底烧瓶中加入1-(2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(30.0g, 244mmol)、4-氟苄腈(44.0g, 363mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (156g, 479mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(400mL)的混合物。将所得混合物在130℃加热16小时,然后冷却至室温。将混合物用水(1.2L)稀释,然后用乙酸乙酯(3x600mL)萃取。用盐水(2x200mL)洗涤合并的有机萃取物,然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:8)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得45g(82%)白色固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 的计算值:225(M+H);实测值:225。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.83-7.81(m, 2H), 7.45-7.43(m, 2H), 6.72(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.68(d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 2.51(s, 3H), 2.47(s, 3H)。

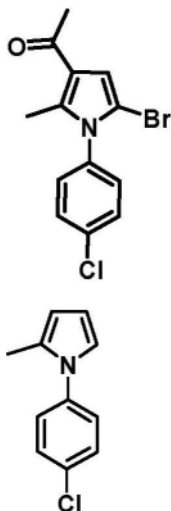


[0931]

[0932] B.4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[0933] 向维持在氮气气氛下的2L的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(20.0g, 89.2mmol)的二氯甲烷(1L)溶液。向溶液中加入固体N-碘琥珀酰亚胺(40.0g, 178mmol),并将所得混合物在40℃加热16小时。冷却至室温后,将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的饱和水溶液(3x400mL)洗涤,然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:8)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得30g(96%)白色固体状的4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}$ 的计算值:350(M+H);实测值:350。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.86-7.84(m, 2H), 7.36-7.34(m, 2H), 6.89(s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

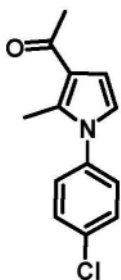
[0934] 中间体IIB的制备:1-(5-溴-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮



[0935] A.1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯

[0936] 将4-氧代-戊醛(5.00g,50.00mmol)和4-氯苯胺(6.35g,50.00mmol)的乙酸(50mL)混合物在120℃加热3小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入冰冷的水(100mL)中,将所得混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,真空浓缩。用己烷洗脱,在60-120目硅胶上通过柱色谱法纯化剩余的粗制产物,制得无色液体状的1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯(3.0g,31%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.39(d,J=8.6Hz,2H),7.23(d,J=8.7Hz,2H),6.72(brt,J=2.1Hz,1H),6.18(brt,J=3.1Hz,1H),6.03(brs,1H),2.19(s,3H)。

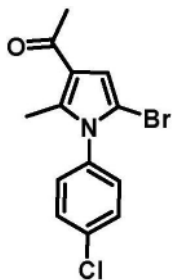
[0937]



[0938] B.1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[0939] 向250mL的3颈圆底烧瓶中放入1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯(4.0g,20.87mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后加入乙酰氯(2.46g,31.34mmol)、和二乙基氯化铝溶液(25%wt在甲苯中,35mL)。将所得混合物在0℃搅拌2小时,然后用冰冷的水(100mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(3x100mL)萃取,将合并的有机萃取物用5%碳酸氢钠水溶液(3x100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷(1:20)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.7g(35%)白色固体状的1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO的计算值:234(M+H);实测值:234。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.50(d,J=8.7Hz,2H),6.36(s,1H),2.31(s,3H),3.10(s,3H)。

[0940]

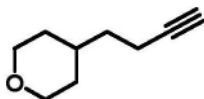


[0941] C. 1-(5-溴-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[0942] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的3颈圆底烧瓶中放入1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(1.10g, 4.71mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液。将溶液冷却至-10℃,然后将固体NBS(838mg, 4.71mmol)加入烧瓶中。使所得混合物在-10℃搅拌2小时,然后用冰冷的水(30mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(2x20mL)萃取,将合并的有机萃取物真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷(20:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.45g(99%)黄色固体状的1-(5-溴-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{13}H_{11}BrClNO$ 的计算值:312(M+H);实测值:312。 $^1H$ -NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.63-7.68(m, 2H), 7.38-7.42(m, 2H), 6.89(s, 1H), 2.36(s, 3H), 2.25(s, 3H)。

[0943] 中间体IIIB的制备:4-(丁-3-炔-1-基)四氢-2H-吡喃

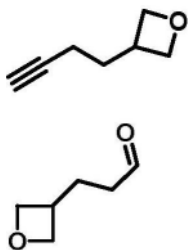
[0944]



[0945] 向100mL的圆底烧瓶中放入(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.5g, 7.81mmol)的甲醇(30mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(2.2g, 15.92mmol)和3-(氧杂环己烷-4-基)丙醛(560mg, 3.94mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后用水稀释。用乙酸乙酯萃取两相混合物,并用盐水洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:6)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物。该方法制得100mg(18%)无色油状的部分纯的4-(丁-3-炔-1-基)噁烷。

[0946] 中间体IVB的制备:3-(丁-3-炔-1-基)氧杂环丁烷

[0947]



[0948] A. 3-(氧杂环丁烷-3-基)丙醛

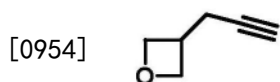
[0949] 向100mL的圆底烧瓶中加入3-(氧杂环丁烷-3-基)丙烷-1-醇(700mg, 6.03mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液。向溶液中加入戴斯-马丁试剂(2.68g, 6.32mmol),将所得混合物在室温搅拌2小时。浓缩异质混合物,用30mL的石油醚/乙酸乙酯(5:1)处理剩余的残余物。将混合物搅拌10分钟,然后过滤。浓缩滤液制得0.7g浅黄色油状的(粗制)3-(氧杂环丁烷-3-基)丙醛。



[0951] B.3-(丁-3-炔-1-基)氧杂环丁烷

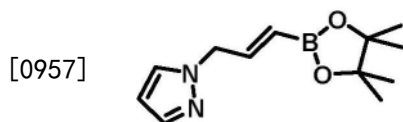
[0952] 向100mL的圆底烧瓶中加入(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.2g)的甲醇(20mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(1.45g, 10.42mmol), 将所得混合物在室温搅拌10分钟。然后将异质混合物用3-(氧杂环丁烷-3-基)丙醛(600mg, 5.26mmol)的甲醇(2mL)溶液逐滴滴加处理。将所得混合物在室温搅拌2小时, 然后用水(50mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(2x30mL)萃取, 将合并的有机萃取物真空浓缩, 制得600mg浅黄色油状的(粗制)3-(丁-3-炔-1-基)氧杂环丁烷。

[0953] 中间体VB的制备: 3-(丙-2-炔-1-基)氧杂环丁烷



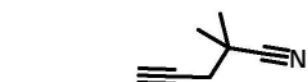
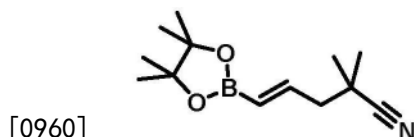
[0955] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中加入碳酸钾(4.14g, 29.95mmol)和甲醇(75mL)的混合物。将烧瓶冷却至0℃, 然后将(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(3.45g, 17.96mmol)逐滴滴加到烧瓶中。将所得混合物在0℃搅拌1小时, 然后加入2-(氧杂环丁烷-3-基)乙醛(1.5g, 14.98mmol)。将反应混合物加热至室温并搅拌3小时, 然后用水(75mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(3x70mL)萃取, 将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥、真空浓缩, 制得1.44g无色油状的(粗制)3-(丙-2-炔-1-基)氧杂环丁烷。

[0956] 中间体VIB的制备: (E)-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)烯丙基)-1H-吡唑



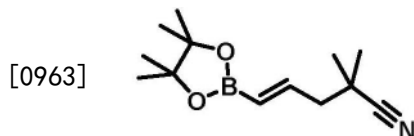
[0958] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡唑(330mg, 3.11mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环硼戊烷)(1.19g, 4.67mmol)的乙醇(10mL)混合物。然后将铜砂(20mg)和甲醇钠(34mg)加入到烧瓶中。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释, 然后将有机相用盐水(3x100mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 制得1.2g黄色油状的(粗制)(E)-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)烯丙基)-1H-吡唑。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值: 235(M+H); 实测值: 235。

[0959] 中间体VIIIB的制备: (E)-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)戊-4-炔腈



[0961] A.2,2-二甲基戊-4-炔腈

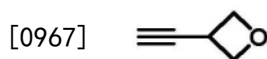
[0962] 向250mL的3颈圆底烧瓶中加入2-甲基丙腈(750mg, 10.85mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液。将系统冷却至-78℃,然后在15分钟内逐滴滴加LDA的四氢呋喃(2.0M, 8.25mL)溶液。将所得混合物在-78℃搅拌30分钟,然后在5分钟内逐滴滴加3-溴丙-1-炔(2.6g, 21.86mmol)。将反应混合物缓慢加热至室温,然后再搅拌2小时。将反应混合物用氯化铵水溶液(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。用盐水(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩,制得1.0g黄色油状的(粗制)2,2-二甲基戊-4-炔腈。



[0964] B. (E)-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)戊-4-烯腈

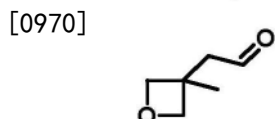
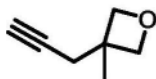
[0965] 向100mL的圆底烧瓶中加入2,2-二甲基戊-4-炔腈(1.0g, 9.33mmol)的乙醇(30mL)溶液。将铜砂(64mg, 1.01mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环硼戊烷)(5.08g, 20.00mmol)和甲醇钠(540mg, 3.00mmol, 0.30当量)加入到烧瓶中。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取混合物,并用盐水(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。使用石油醚/乙酸乙酯(10:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.1g(50%)白色固体状的(E)-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)戊-4-烯腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{13}H_{22}BNO_2$ 的计算值:236(M+H);实测值:236。

[0966] 中间体VIIIIB的制备:3-乙炔基氧杂环丁烷



[0968] 向100mL的圆底烧瓶中加入1-重氮-2-氧代丙基膦酸二甲酯(3.74g, 19.48mmol)、 $K_2CO_3$ (4.42g, 31.75mmol)和甲醇(75mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后加入氧杂环丁烷-3-甲醛(1.17g, 13.59mmol)。将所得混合物加热至室温并搅拌2小时。用水(150mL)稀释反应混合物,然后用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并且然后浓缩,制得1.37g浅黄色油状的(粗制)3-乙炔基氧杂环丁烷。

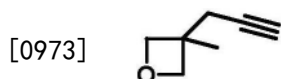
[0969] 中间体IXB的制备:3-甲基-3-(丙-2-炔-1-基)氧杂环丁烷



[0971] A. 2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙醛

[0972] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙-1-醇(1.1g, 9.47mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后分批加入戴斯-马丁试剂(4.8g, 11.3mmol)。将反应混合物加热至室温,并搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,并将剩余的残余物重新溶解在乙酸乙酯中。将有机混合物用饱和碳酸氢钠水溶液

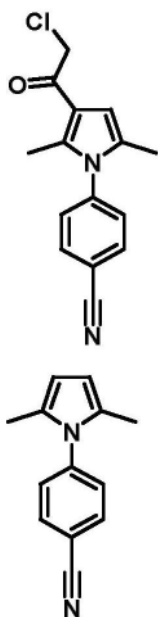
(1x30mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 并且然后真空浓缩, 制得1.0g (93%) 黄色油状的粗制2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 乙醛。



[0974] B.3-甲基-3-(丙-2-炔-1-基) 氧杂环丁烷

[0975] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 乙醛(800mg, 7.01mmol) 的甲醇(20mL) 溶液。冷却至0℃后, 将溶液先用固体碳酸钾(1.90g, 13.8mmol) 处理, 然后用(1-重氮-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯(1.62g, 8.37mmol) 的甲醇(3mL) 溶液处理。将反应混合物在室温搅拌3小时, 然后真空浓缩。将剩余的材料重新溶解在乙酸乙酯(200mL) 中。将有机混合物用盐水(3x100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 并且真空浓缩, 制得770mg粗制黄色油状的(粗制) 3-甲基-3-(丙-2-炔-1-基) 氧杂环丁烷。

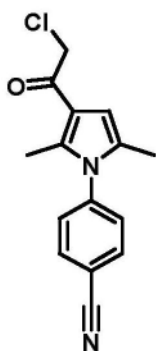
[0976] 中间体XB的制备: 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈



[0977] A.4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

[0978] 将对氨基苄腈(2.0g, 0.01mol) 和己烷-2,5-二酮(5.7g, 0.05mol) 的乙酸(30mL) 混合物回流加热2小时。冷却至室温后, 真空去除过量的乙酸, 用水稀释剩余的物质。将含水混合物用乙酸乙酯(3x100mL) 萃取, 将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 并且然后真空浓缩。用2%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 在100-200目硅胶上通过柱色谱法纯化粗制产物, 制得白色固体状的4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈(3.0g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.76(d, J=8.4Hz, 2H), 7.33(d, J=8.4Hz, 2H), 5.92(s, 2H), 2.03(s, 6H)。

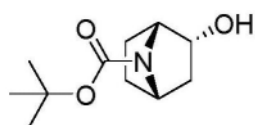
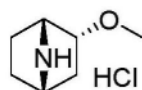
[0979]



[0980] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[0981] 向无水三氯化铝(2.6g,0.019mol)的无水二氯甲烷(50mL)冷悬浮液中加入氯乙酰氯(2.2g,0.019mol)。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时,然后单次加入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(3.3g,0.018mol)的二氯甲烷(30mL)溶液。将反应混合物加热至室温并搅拌2小时,然后将其倒入冰水中。将两相混合物用二氯甲烷(3x100mL)萃取,并将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥。将有机相真空浓缩,使用30%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂,在100-200目硅胶上通过柱色谱法纯化剩余的残余物,制得黑色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.4g,31%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.85(d,2H),7.35(d,2H),6.35(s,1H),4.46(s,2H),2.33(s,3H),2.01(s,3H)。

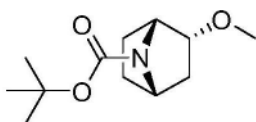
[0982] 中间体XIB的制备:(±)-(1R,2R,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐



[0983] A. (1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[0984] 向用N<sub>2</sub>吹扫的100mL的圆底烧瓶中放入2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(900mg,4.26mmol)的MeOH(15mL)溶液,然后加入NaBH<sub>4</sub>(243mg,6.4mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜。通过加入100mL水淬灭反应,然后用EtOAc(3x100mL)萃取混合物。合并有机萃取物,用盐水(3x100mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且减压浓缩。用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱,通过使用硅胶柱的柱色谱法纯化残余物,制得550mg(61%)无色油状的标题化合物。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>的计算值:214(M+H);实测值:214。

[0985]



[0986] B. (1R,2R,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[0987] 向用N<sub>2</sub>吹扫的100mL的圆底烧瓶中放入(1R,2S,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(358mg,1.68mmol,如前述步骤制备)和NaH(81mg,3.38mmol)的DMF(5mL)溶液。随后加入碘甲烷(477mg,3.36mmol),然后将反应在室温搅拌过夜。通过加入100mL水淬灭反应,并且用EtOAc(3x100mL)萃取所得混合物。合并有机萃取物,用盐水(3x100mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且减压浓缩。用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱,通过硅胶柱

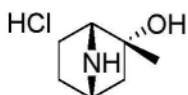
色谱法纯化粗制产物,制得281mg (74%) 无色油状的标题化合物。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{12}H_{22}NO_3$  的计算值:228 (M+H); 实测值:228。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 4.29-4.26 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.11-1.08 (m, 1H)。



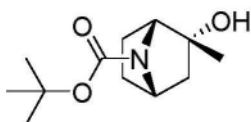
[0989] C. (±) - (1R,2R,4S) -2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

[0990] 向用 $N_2$ 吹扫的50mL的圆底烧瓶中加入(1R,2S,4S) -2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(280mg, 1.23mmol, 如前述步骤制备)和HCl的二噁烷(3mL)溶液。将所得溶液在室温搅拌2小时,然后将反应减压浓缩,制得140mg白色固体状的标题化合物。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_7H_{14}NO$  的计算值:128 (M+H); 实测值:128。

[0991] 中间体XIIB的制备:(±) - (1R,2R,4S) -2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐

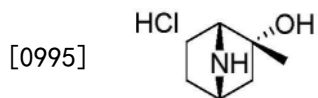


[0992]



[0993] A. (1R,2R,4S) -2-羟基-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

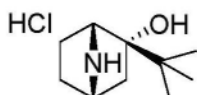
[0994] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的3颈圆底烧瓶中加入外消旋的2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.5g, 7.10mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液。将溶液冷却至-10℃,然后加入甲基溴化镁(7.1mL, 3M在醚中)。将所得混合物在-10℃搅拌1小时,然后用氯化铵水溶液稀释。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取含水混合物,将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10至1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得680mg (42%) 白色固体状的外消旋2-羟基-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{12}H_{21}NO_3$  的计算值:228 (M+H); 实测值:228。 $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 4.15 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.87-1.51 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.39-1.29 (m, 1H)。



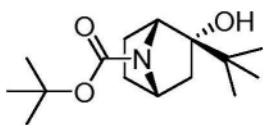
[0996] B. (±) - (1R,2R,4S) -2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐

[0997] 向25mL的圆底烧瓶中加入外消旋的2-羟基-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(300mg, 1.32mmol),然后用氯化氢的1,4-二噁烷(4M, 10mL)溶液处理。将所得混合物在室温搅拌过夜。真空浓缩反应混合物,制得300mg浅棕色固体状的粗制外消旋的2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇氯化氢。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_7H_{13}NO$  的计算值:128 (M+H); 实测值:128。

[0998] 中间体XIIIIB的制备:(±) - (1R,2S,4S) -2-(叔丁基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐

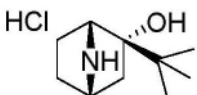


[0999]



[1000] A. (1R,2S,4S)-2-(叔丁基)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1001] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入外消旋的2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.08g, 5.11mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液,然后放入 $\text{LaCl}_3 \cdot (\text{LiCl})_2$ (3.6mL, 1.20当量)。将所得混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,并且然后用叔丁基氯化镁溶液(6mL, 1.20当量)处理。将反应混合物在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌1小时,然后加热至室温,再搅拌16小时。将反应混合物用盐水稀释,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得570mg(41%)白色固体状的外消旋的2-叔丁基-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 的计算值:270(M+H);实测值:270。

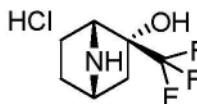


[1002]

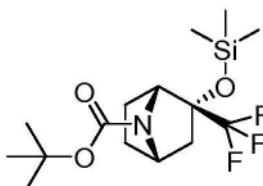
[1003] B. (±)-(1R,2S,4S)-2-(叔丁基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐

[1004] 向维持在氮气惰性气氛中的50mL的圆底烧瓶中放入2-叔丁基-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(570mg, 2.12mmol),然后用氯化氢的1,4-二噁烷(10mL)溶液处理。将所得混合物在室温搅拌2小时。真空浓缩反应混合物,制得358mg白色固体状的粗制外消旋2-叔丁基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ 的计算值:170(M+H);实测值:170。

[1005] 中间体XIVB的制备:(±)-(1R,2R,4S)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐



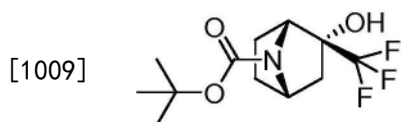
[1006]



[1007] A. (1R,2R,4S)-2-(三氟甲基)-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

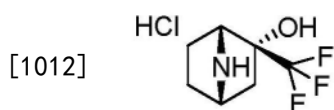
[1008] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入外消旋2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.05g, 4.97mmol)、三甲基(三氟甲基)硅烷(860mg, 6.05mmol)和四丁基氟化铵(20mg, 0.08mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液混合物。将反应混合物在室温搅拌2小时,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:6)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.5g(85%)无色油状的外消旋2-(三氟甲基)-2-[(三甲基甲硅烷基)

氧基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。



[1010] B. (1R,2R,4S)-2-羟基-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

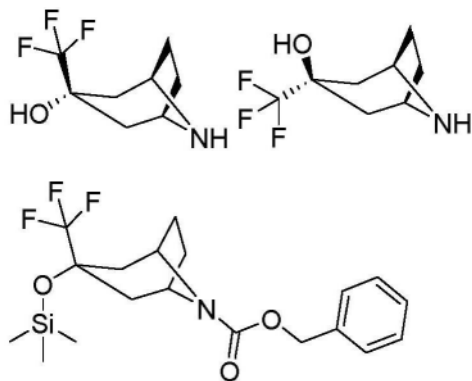
[1011] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.5g,7.10mmol)和四丁基氟化铵(2.2g,8.41mmol)的四氢呋喃(20mL)混合物。将所得混合物在室温搅拌1小时,然后用乙酸乙酯(150mL)稀释。将混合物用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得500mg(25%)白色固体状的外消旋2-羟基-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。



[1013] C. (±)-(1R,2R,4S)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐

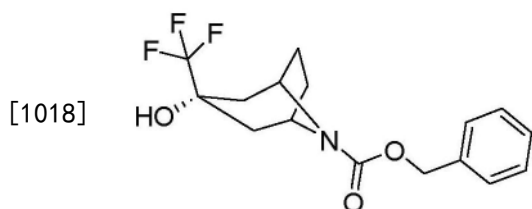
[1014] 向维持在氮气惰性气氛中的25mL的圆底烧瓶中放入2-羟基-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(560mg,1.99mmol),然后用氯化氢的1,4-二噁烷(10mL)溶液处理。将所得混合物在室温搅拌3小时,然后真空浓缩。此方法制得700mg浅棕色固体状的外消旋的粗制2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐。

[1015] 中间体XVB和XVIB的制备:(1R,3s,5S)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇和(1R,3r,5S)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇



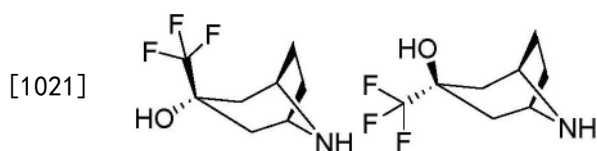
[1016] A. 3-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯

[1017] 向维持在惰性氮气氛围下的100mL的3颈圆底烧瓶中放入3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(5.2g,20.1mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后加入三甲基(三氟甲基)硅烷(3.4g)和四丁基氟化铵(40mg,0.15mmol)。将所得混合物加热至室温并搅拌1小时。通过加入碳酸氢钠水溶液中和反应混合物的pH,然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:20)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得7.2g(87%)黄色油状的3-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si的计算值:402(M+H);实测值:402。



[1019] B. 3-羟基-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯

[1020] 向50mL的圆底烧瓶中加入3-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(7.2g, 17.9mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液,然后用浓氯化氢水溶液处理。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和碳酸氢钠水溶液中和pH。用乙酸乙酯萃取含水混合物,将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。使用乙酸乙酯/己烷(1:8至1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得2.5g(42%)白色固体状的3-羟基-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{16}H_{18}F_3NO_3$ 的计算值:330(M+H);实测值:330。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.39-7.29(m, 5H), 5.98-5.75(m, 1H), 5.13-5.05(m, 2H), 4.26(s, 2H), 2.26-2.16(m, 2H), 2.10-1.57(m, 6H)。

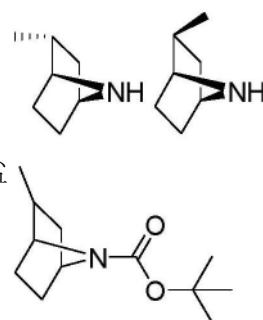


[1022] C. (1R, 3s, 5S)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇和(1R, 3r, 5S)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇

[1023] 向50mL的圆底烧瓶中放入(1R, 3s, 5S)-3-羟基-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸苄酯(1.5g, 4.55mmol)的甲醇(25mL)溶液,然后向其中加入碳载钯(225mg)。向所得混合物中通入氢气,然后在室温下搅拌2小时。从反应中过滤出固体并真空浓缩滤液,制得700mg(79%)白色固体状的(1R, 3s, 5S)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇和(1R, 3r, 5S)-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇的混合物。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_8H_{12}F_3NO$ 的计算值:196(M+H);实测值:196。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 5.54(s, 1H), 3.53(s, 1H), 3.41(s, 1H), 2.20-1.96(m, 2H), 1.78-1.67(m, 6H)。

[1024] 中间体XVIIIB和XVIIIB的制备:( $\pm$ )-(1S, 2S, 4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚

烷盐酸盐和( $\pm$ )-(1S, 2R, 4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

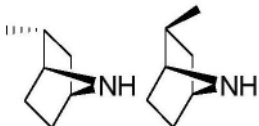


[1025] A. (1S, 4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1026] 向100mL的圆底烧瓶中放入2-亚甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(800mg, 3.83mmol)的甲醇(10mL)溶液,向其中加入碳载钯(200mg)。向所得混合物中通入氢气,并且然后在室温下搅拌2小时。将反应混合物用甲醇(20mL)稀释,然后过滤。真空浓缩滤液,制得770mg(95%)粗制油状的2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱

(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{21}NO_2$ 的计算值:213(M+H);实测值:213。

[1027]

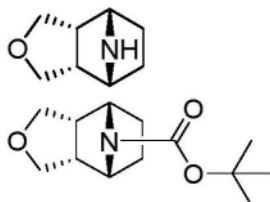


[1028] B. (±)-(1S,2S,4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐和(±)-(1S,2R,4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

[1029] 向100mL的圆底烧瓶中加入2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(670mg,3.17mmol)的1,4-二噁烷(3mL)溶液,然后用浓盐酸水溶液(2mL)处理。将所得混合物在室温搅拌4小时。真空浓缩反应混合物,制得620mg黄色油状的粗制(±)-(1S,2S,4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐和(±)-(1S,2R,4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐的混合物。

[1030] 中间体XIXB的制备:(±)-(3aR,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基异苯并呋喃盐酸盐

[1031]



[1032] A. (±)-(3aR,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基异苯并呋喃-8-羧酸叔丁酯

[1033] 向50mL的3颈圆底烧瓶中加入外消旋(2R,3S)-2,3-双(羟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(880mg,3.42mmol)的干燥的四氢呋喃(20mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后加入正丁基锂(1.4mL,2.45M在己烷中)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟。然后将甲苯磺酰氯(650mg,3.41mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液加入到烧瓶中,然后将反应混合物在0℃搅拌1小时。将另一份正丁基锂(1.4mL,2.5M在己烷中)加入烧瓶中,将反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后用水(15mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取,将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1/5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得560mg(68%)黄色固体状的外消旋(3aR,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基异苯并呋喃-8-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{13}H_{21}NO_3$ 的计算值:240(M+H);实测值:240。

[1034]

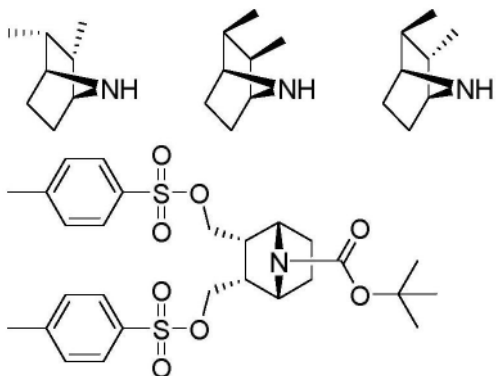


[1035] B. (±)-(3aR,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基异苯并呋喃盐酸盐

[1036] 向50mL的圆底烧瓶中加入外消旋(3aR,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基异苯并呋喃-8-羧酸叔丁酯(560mg,2.34mmol)的1,4-二噁烷(12mL)溶液,然后用浓氯化氢水溶液(1mL)处理。将所得混合物在室温搅拌1小时。真空浓缩反应混合物,制得470mg黄色油状的粗制外消旋(3aR,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基异苯并呋喃盐酸盐。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_8H_{13}NO$ 的计算值:140(M+H);实测值:140。

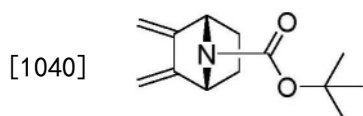
[1037] 中间体XXB、XXIB和XXIIB的制备:(1R,2S,3S,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐和(1R,2S,3R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐和

(±) - (1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - 二甲基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷盐酸盐



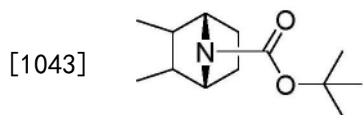
[1038] A. (1R, 2R, 3S, 4S) - 2, 3 - 双 ((甲磺酰氧基) 甲基) - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯

[1039] 向100mL的圆底烧瓶中加入甲苯磺酰氯 (10.4g, 0.055mol) 的吡啶 (30mL) 溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用 (1R, 2R, 3S, 4S) - 2, 3 - 双 (羟甲基) - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯 (680mg, 2.64mmol) 的吡啶 (2mL) 溶液处理。将所得混合物加热至室温, 并搅拌过夜。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。用盐水 (3x50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠使其干燥, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得719mg (48%) 黄色固体状的 (1R, 2R, 3S, 4S) - 2, 3 - 双 ((甲磺酰氧基) 甲基) - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{27}H_{35}NO_8S_2$  的计算值: 566 (M+H); 实测值: 566。



[1041] B. (1R, 4S) - 2, 3 - 二亚甲基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯

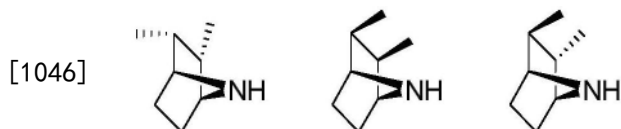
[1042] 向50mL的圆底烧瓶中加入 (1R, 2R, 3S, 4S) - 2, 3 - 双 ((甲磺酰氧基) 甲基) - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯 (719mg, 1.27mmol) 的二甲亚砷 (5mL) 溶液, 然后用叔丁醇钾 (356mg, 3.17mmol) 处理。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用水 (10mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。用盐水 (3x30mL) 洗涤合并的有机萃取物, 并用无水硫酸钠使其干燥。真空浓缩有机相, 制得280mg黄色油状的 (粗制) (1R, 4S) - 2, 3 - 二亚甲基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{13}H_{19}NO_2$  的计算值: 222 (M+H); 实测值: 222。



[1044] C. (1R, 4S) - 2, 3 - 二甲基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯

[1045] 向50mL的圆底烧瓶中加入粗制 (1R, 4S) - 2, 3 - 二亚甲基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯 (280mg, 1.27mmol) 的乙酸乙酯 (20mL) 溶液, 然后用固体Pd/C (28mg) 处理。将悬浮液真空脱气, 并用氢气回填几次。将混合物在氢气气氛下于室温搅拌16小时。从反应混合物中过滤出固体, 并真空浓缩滤液。此方法制得280mg (98%) 无色油状的 (1R, 4S) - 2, 3 - 二甲基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 羧酸叔丁酯。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{13}H_{23}NO_2$  的计算值:

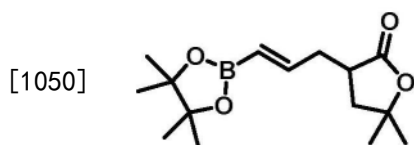
226 (M+H)<sup>+</sup>; 实测值: 226。



[1047] D. (1R,2S,3S,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐和(1R,2S,3R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐和(±)-(1R,2S,3R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

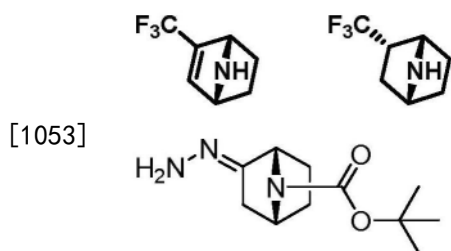
[1048] 向25mL的圆底烧瓶中加入(1R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(270mg, 1.20mmol)的1,4-二噁烷(3mL)溶液,然后用浓盐酸水溶液(1mL)处理。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后真空浓缩,制得220mg黄色固体状的(1R,2S,3S,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐、(1R,2S,3R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐和(1R,2S,3R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐的混合物。

[1049] 中间体XXIIIIB的制备:(±)-(E)-5,5-二甲基-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)烯丙基)二氢吡喃-2(3H)-酮



[1051] 向维持在氮气惰性气氛下的5mL的密封管中加入5,5-二甲基-3-(丙-2-炔基-1-基)二氢吡喃-2(3H)-酮(152mg, 1.00mmol)的乙醇(3mL)溶液。向溶液中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环硼戊烷)(381mg, 1.50mmol)、甲醇钠(11mg, 0.20mmol)和铜粉(6.4mg, 0.10mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取含水混合物,并用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。使用乙酸乙酯/乙酸乙酯(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得240mg(86%)黄色油状的(±)-(E)-5,5-二甲基-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)烯丙基)二氢吡喃-2(3H)-酮。

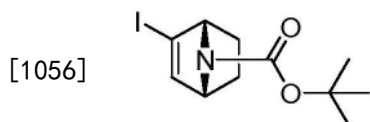
[1052] 中间体XXIVB和XXVB的制备:(±)-(1S,4R)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯盐酸盐和(±)-(1S,2S,4R)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐



[1054] A. (±)-(1S,4R)-2-亚胂基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

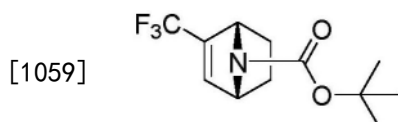
[1055] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL圆底烧瓶中加入外消旋的2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(2.11g, 10.0mmol)的甲醇(50mL)溶液。将溶液用N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O(5.0g, 100mmol)处理,将所得混合物在65℃加热过夜。冷却至室温后,真空浓缩反应混合物并用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得3.0g黄色油状的(粗制)(±)-(1S,4R)-2-亚胂基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱

(LCMS, ESI pos.) :  $C_{11}H_{19}N_3O_2$  的计算值: 226 (M+H) ; 实测值: 226。



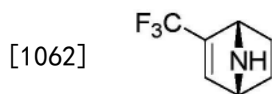
[1057] B. (±) - (1S,4R) -2-碘-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-羧酸叔丁酯

[1058] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入碘(6.76g, 26.6mmol)、1,1,3,3-四甲基胍(7.59g, 66.5mmol)、四氢呋喃(40mL)和二乙醚(20mL)的混合物。将混合物冷却至0℃, 搅拌30分钟, 然后用(±) - (1S,4R) -2-亚胍基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(2.99g, 13.3mmol)的溶液处理。使反应混合物加热至室温, 并再搅拌20小时。通过加入硫代硫酸钠水溶液淬灭反应, 并将所得混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:15)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得340mg (8%) 黄色固体状的(±) - (1S,4R) -2-碘代-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS, ESI pos.) :  $C_{11}H_{16}INO_2$  的计算值: 322 (M+H) ; 实测值: 322。



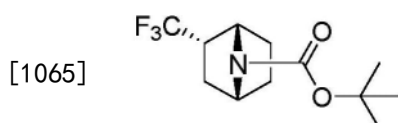
[1060] C. (±) - (1S,4R) -2-(三氟甲基) -7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-羧酸叔丁酯

[1061] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入(±) - (1S,4R) -2-碘-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-羧酸叔丁酯(561mg, 1.75mmol)、六甲基磷酰胺(3.76g, 21.0mmol)、碘化铜(I)(2.00g, 10.5mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)的混合物。将所得混合物用2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(3.36g, 17.5mmol)处理, 然后在70℃加热24小时。冷却至室温后, 将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释, 然后用氯化铵水溶液(3x50mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:15)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得398mg (87%) 黄色油状的(±) - (1S,4R) -2-(三氟甲基) -7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS, ESI pos.) :  $C_{12}H_{16}F_3NO_2$  的计算值: 264 (M+H) ; 实测值: 264。



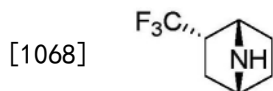
[1063] D. (±) - (1S,4R) -2-(三氟甲基) -7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯盐酸盐

[1064] 向50mL的圆底烧瓶中加入(±) - (1S,4R) -2-(三氟甲基) -7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-羧酸叔丁酯混合物(398mg, 1.51mmol)和氯化氢的1,4-二噁烷(4M, 10mL)溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后真空浓缩, 制得300mg黄色油状的(粗制)(±) - (1S,4R) -2-(三氟甲基) -7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯盐酸盐。质谱(LCMS, ESI pos.) :  $C_7H_8F_3N$  的计算值: 164 (M+H) ; 实测值: 164。



[1066] E. (±) - (1S,2S,4R) -2-(三氟甲基) -7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁基

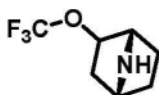
[1067] 向30mL的压力罐反应器中加入(±)-(1S,4R)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-烯-7-羧酸叔丁酯(428mg,1.63mmol)的甲醇(25mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(86mg),并将所得混合物用氢气鼓泡。用氢气将反应器加压至5atm,然后在50℃加热3小时。将反应器冷却并排气后,将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,然后过滤。真空浓缩滤液,制得322mg(75%)黄色油状的(±)-(1S,2S,4R)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{18}F_3NO_2$ 的计算值:266(M+H);实测值:266。



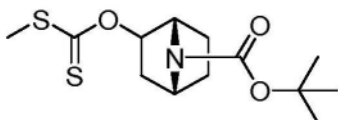
[1069] F. (±)-(1S,2S,4R)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

[1070] 向50mL的圆底烧瓶中加入(±)-(1S,2S,4R)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯混合物(322mg,1.22mmol)和氯化氢的1,4-二噁烷(8mL,4M)溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩,制得105mg(43%)黄色油状的(±)-2-(三氟甲基)-7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷盐酸盐。

[1071] 中间体XXVIB的制备:(±)-(1S,4R)-2-(三氟甲氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

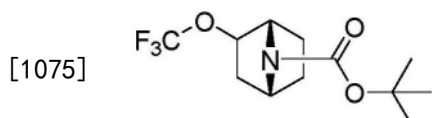


[1072]



[1073] A. (±)-(1S,4R)-2-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

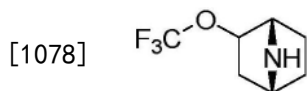
[1074] 向维持在惰性氮气气氛下的100mL圆底烧瓶中放入外消旋2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.07g,5.00mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用氢氧化钠(240mg,10.0mmol)处理。使所得混合物加热至室温并搅拌1.5小时。将反应混合物再次冷却至0℃,然后在5分钟内将二硫化碳(1.9g,25.0mmol,5.00当量)逐滴滴加到烧瓶中。将反应混合物加热至室温,并再搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃,然后加入 $CH_3I$ (1.42g,10.0mmol)。将反应混合物减温搅拌1小时,然后用氯化铵水溶液稀释。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取含水混合物,并用硫酸钠干燥合并的有机萃取物。真空浓缩有机相,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.1g(73%)黄色油状的(±)-(1S,4R)-2-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。



[1076] B. (±)-(1S,4R)-2-(三氟甲氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1077] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入N-溴代琥珀酰亚胺(4.45g,25.0mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液。将溶液冷却至-40℃,然后逐滴滴加氟化氢-吡啶(70%,

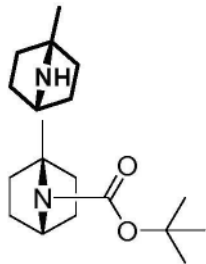
5mL)和吡啶(2.3mL)。使所得混合物加热至室温,搅拌5分钟,然后冷却至0℃。将混合物用2-[[ (甲基硫烷基) 甲硫基] 氧基]-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.52g, 5.00mmol)处理,并搅拌1小时。加入氢氧化钠水溶液将反应混合物的pH调节至10,然后用二氯甲烷(3x50mL)萃取。用盐水(3x40mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得200mg (14%)黄色油状的(±)-(1S,4R)-2-(三氟甲氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{18}F_3NO_3$ 的计算值:282(M+H);实测值:282。



[1079] C. (±)-(1S,4R)-2-(三氟甲氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

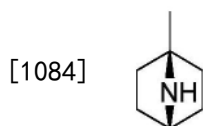
[1080] 向25mL的圆底烧瓶中加入(±)-(1S,4R)-2-(三氟甲氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯混合物(281mg, 1.00mmol)和氯化氢的1,4-二噁烷(8mL, 4.0M)溶液。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后真空浓缩,制得217mg黄色油状的(粗制)(±)-(1S,4R)-2-(三氟甲氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐。

[1081] 中间体XXVIIIB的制备:(1s,4s)-1-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐



[1082] A. (1s,4s)-1-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1083] 向维持在氮气气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.0g, 5.08mmol)和N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺(884mg, 7.62mmol)的二乙醚(30mL)溶液。将混合物冷却至0℃,然后逐滴滴加仲丁基锂(1M, 7.62mL, 7.62mmol)处理。将反应混合物在0℃搅拌3小时,然后将纯碘甲烷(1.44g, 10.2mmol)加入到烧瓶中。使所得混合物加热至室温并搅拌16小时,然后用氯化铵水溶液稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取混合物,并用硫酸钠干燥有机萃取物。真空浓缩有机相,制得1.12g黄色油状的(粗制)1-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{21}NO_2$ 的计算值:212(M+H);实测值:212。

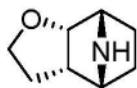


[1085] B. (1s,4s)-1-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐

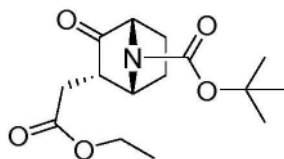
[1086] 向100mL的圆底烧瓶中加入1-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯混合物(670mg, 3.17mmol)和氯化氢的1,4-二噁烷(4M, 14mL)溶液。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩,制得572mg黄色油状的(粗制)(1s,4s)-1-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐。

[1087] 中间体XXVIIIIB的制备:(±)-(3aS,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基苯并咪唑氢-

## 4-甲基苯磺酸盐



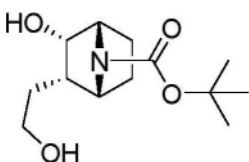
[1088]



[1089] A. (±)-(1R,2S,4S)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1090] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中加入正丁基锂(16mL, 2.5M, 2.00当量)的四氢呋喃(100mL)溶液。将溶液冷却至-78℃,然后将外消旋(1R,4S)-2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(4.22g, 20.0mmol)加入烧瓶中。将所得混合物降温搅拌30分钟,然后用2-溴乙酸乙酯(9mL, 0.08mmol)处理。使反应混合物加热至室温,再搅拌1小时。用氯化铵水溶液稀释反应混合物,然后用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。用盐水(3x30mL)洗涤合并的有机萃取物,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得4.23g (71%) 浅黄色油状的(±)-(1R,2S,4S)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>的计算值:298(M+H);实测值:298。

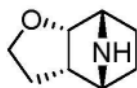
[1091]



[1092] B. (±)-(1S,2S,3S,4R)-2-羟基-3-(2-羟乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1093] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL圆底烧瓶中放入(±)-(1R,2S,4S)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-3-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(297mg, 1.00mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液。将该溶液冷却至0℃,然后分批用氢化锂铝(114mg, 3.00mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌3小时,然后用饱和氯化铵水溶液(10mL)处理。用乙酸乙酯(3x15mL)萃取混合物,并用盐水(2x15mL)洗涤合并的有机萃取物。用硫酸钠干燥有机相并真空浓缩,制得115mg (45%) 浅黄色油状的(±)-(1S,2S,3S,4R)-2-羟基-3-(2-羟基乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>的计算值:258(M+H);实测值:258。

[1094]

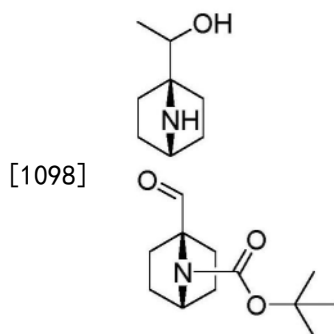


[1095] C. (±)-(3aS,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基苯并呋喃氢-4-甲基苯磺酸盐

[1096] 向维持在惰性氮气气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入(±)-(1S,2S,3S,4R)-2-羟基-3-(2-羟乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(464mg, 1.80mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液。然后将溶液用正丁基锂(0.74mL, 1.00当量)逐滴滴加处理。将所得混合物在室温搅拌30分钟,然后逐滴滴加4-甲基苯磺酰氯(343mg, 1.80mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液处

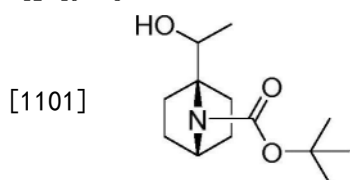
理。将反应混合物在室温搅拌3小时,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(3x15mL)萃取混合物,并真空浓缩合并的有机萃取物,制得白色固体状的210mg(37%)(±)-(3aS,4R,7S,7aS)-八氢-4,7-环亚氨基苯并吡喃氢-4-甲基苯磺酸盐。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_8H_{13}NO$ 的计算值:140(M+H);实测值:140。

[1097] 中间体XXIXB的制备:(±)-1-((1s,4s)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙-1-醇盐酸盐



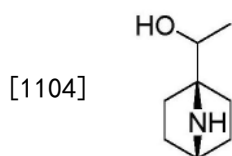
[1099] A. (1s,4s)-1-甲酰基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1100] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(1.18g,5.99mmol)、N,N,N',N'-四甲基乙烷-1,2-二胺(1.04g,8.98mmol)和二乙醚(10mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,然后逐滴滴加仲丁基锂(576mg,1.50当量)处理。将混合物在0℃搅拌1.5小时,然后用甲酸乙酯(1.33g,18.0mmol)的二乙醚(5mL)溶液处理。使反应混合物加热至室温,再搅拌14小时,然后用饱和氯化铵水溶液稀释。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取混合物,用硫酸钠干燥合并的有机萃取物,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得352mg(26%)黄色油状的(1s,4s)-1-甲酰基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{19}NO_3$ 的计算值:226(M+H);实测值:226。



[1102] B. (±)-(1s,4s)-1-(1-羟乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

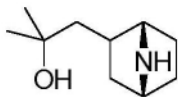
[1103] 向维持在惰性氮气气氛下的50mL圆底烧瓶中放入(1s,4s)-1-甲酰基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(291mg,1.30mmol)的四氢吡喃(8mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后逐滴滴加甲基溴化镁溶液(1M,2.62mL,2.62mmol)处理。将所得混合物加热至室温并搅拌2小时,然后将其用盐水稀释。用乙酸乙酯(3x20mL)萃取含水混合物,并用硫酸钠干燥合并的有机萃取物。真空浓缩有机相,制得152mg(49%)黄色油状的(±)-(1s,4S)-1-(1-羟乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{13}H_{23}NO_3$ 的计算值:242(M+H);实测值:242。



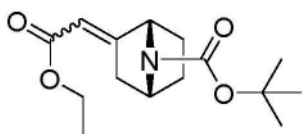
[1105] C. (±)-1-((1s,4s)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙-1-醇盐酸盐

[1106] 向50mL的圆底烧瓶中加入(±)-(1s,4s)-1-(1-羟乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯混合物(352mg, 1.46mmol)和氯化氢的1,4-二噁烷(8mL, 4M)溶液。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 制得312mg黄色油状的(粗制)(±)-1-((1s,4s)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙-1-醇盐酸盐。

[1107] 中间体XXXB的制备:(±)-1-((1S,4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-甲基丙-2-醇盐酸盐

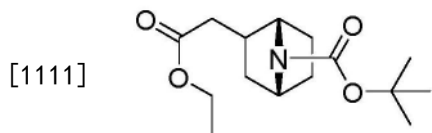


[1108]



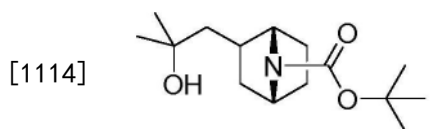
[1109] A. (±)-(1S,4R)-2-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1110] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(2.7g, 12.0mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃, 然后用叔丁醇钾(1.34g, 12.0mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌2小时, 然后逐滴滴加外消旋2-氧代-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(848mg, 4.01mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液处理。使反应混合物加热至室温并搅拌48小时, 然后用水(50mL)稀释混合物。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取含水混合物, 用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:20)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得1.02g (90%) 浅黄色固体状的(±)-(1S,4R)-2-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{15}H_{23}NO_4$ 的计算值: 282 (M+H); 实测值: 282。



[1112] B. (±)-(1S,4R)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯

[1113] 向50mL的圆底烧瓶中加入(1S,4R)-2-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(500mg, 1.78mmol)的甲醇(20mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(0.1g), 并将所得混合物用氢气鼓泡。将反应混合物在室温搅拌1小时, 然后从混合物中滤出固体。真空浓缩滤液, 制得0.46g (91%) 黄色油状的(±)-(1S,4R)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{15}H_{25}NO_4$ 的计算值: 284 (M+H); 实测值: 284。

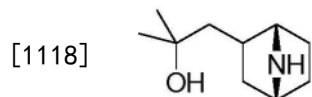


[1115] C. (±)-(1S,4R)-2-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁

酯

[1116] 向维持在惰性氮气气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入(±)-(1S,4R)-2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(500mg,1.76mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。将该溶液冷却至0℃,然后用甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(1M,17.6mL,17.6mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌1小时,然后用水(15mL)稀释。用乙酸乙酯(3x15mL)萃取含水混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。真空浓缩有机相,制得343mg(72%)黄色油状的(±)-(1S,4R)-2-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯。

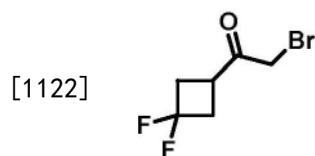
[1117] 质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{15}H_{27}NO_3$ 的计算值:270(M+H);实测值:270。



[1119] D. (±)-1-((1S,4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-甲基丙-2-醇盐酸盐

[1120] 向维持在惰性氮气气氛下的25mL的圆底烧瓶中加入(±)-(1S,4R)-2-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-羧酸叔丁酯(430mg,1.60mmol)的1,4-二噁烷(5mL)溶液,然后用浓盐酸(3mL)逐滴滴加处理。将反应混合物在室温搅拌2小时,然后真空浓缩,制得253mg(94%)黄色油状的(±)-1-((1S,4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-2-甲基丙-2-醇盐酸盐。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{10}H_{19}NO$ 的计算值:170(M+H);实测值:170。

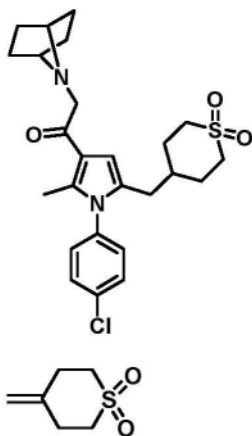
[1121] 中间体XXXIB的制备:2-溴-1-(3,3-二氟环丁基)乙-1-酮



[1123] 向250mL的圆底烧瓶中加入3,3-二氟环丁烷-1-羧酸(4.0g,29.4mmol)、四氢呋喃(60mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL)的混合物。将混合物用草酰氯(5.6g,44.1mmol)逐滴滴加处理,然后在室温搅拌1小时。然后将混合物用三甲基甲硅烷基重氮甲烷(14.7mL,1.00当量)处理。将所得混合物在室温搅拌1小时,然后逐滴滴加溴化氢(7.14g,88.2mmol)。将反应混合物在室温再搅拌4小时,然后用水(500mL)稀释。用乙酸乙酯(2x500mL)萃取含水混合物,用盐水(3x500mL)洗涤合并的有机萃取物。用无水硫酸钠干燥有机相并真空浓缩,制得6.4g黄色粗制油状物的2-溴-1-(3,3-二氟环丁基)乙-1-酮。

[1124] 实例1B.2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(25B)

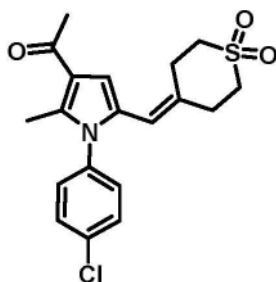
[1125]



[1126] A. 4-亚甲基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物

[1127] 向被吹扫且维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中加入金属锌(0.79g, 12.1mmol)和二碘甲烷(1.81g, 6.76mmol)的THF(20mL)混合物。将所得混合物在0℃搅拌0.5小时。然后将四氯化钛(256mg, 1.35mmol)的THF(1.35mL)溶液添加至反应容器中,并将所得混合物在0℃搅拌0.5小时。向反应容器中加入四氢-4H-噻喃-4-酮1,1-二氧化物(200mg, 1.35mmol)的氧戊环(4mL)溶液,将所得混合物缓慢加热至室温并再搅拌2小时。然后用1N盐酸水溶液(100mL)稀释反应混合物,并将混合物用二氯甲烷(5x50mL)萃取。用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得160mg(81%)白色固体状的4-亚甲基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ4.95(s, 2H), 3.08-3.04(m, 2H), 2.75-2.72(m, 2H)。

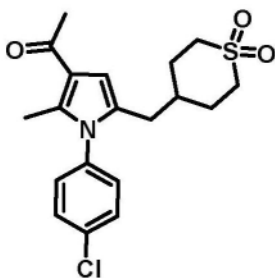
[1128]



[1129] B. 1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[1130] 向维持在氮气气氛下的25mL的密封管中加入1-(5-溴-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(500mg, 1.60mmol)、亚甲基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(469mg, 3.21mmol)和二异丙基乙胺(622mg, 4.81mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(15mL)混合物。向混合物中加入P(o-Tol)<sub>3</sub>(195mg, 0.64mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(72mg, 0.32mmol)。将所得系统在160℃加热1小时,然后冷却至室温。用水稀释反应混合物,并将所得混合物用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱纯化剩余的残余物,制得黄色油状的1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(225mg, 37%)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>S的计算值:378(M+H);实测值:378。

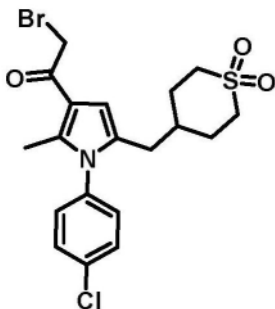
[1131]



[1132] C. 1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[1133] 向被吹扫和维持在氮气氛围下的50mL的圆底烧瓶中放入1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-4H-噻喃-4-亚基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(280mg, 0.74mmol)和PtO<sub>2</sub>(30mg)的乙酸乙酯溶液(5mL)。将所得混合物脱气,并用氢气回填。将系统在室温搅拌2小时。然后将反应混合物过滤,并将滤液真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱纯化剩余的残余物,制得浅黄色油状的1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(150mg, 53%)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>S的计算值: 380 (M+H); 实测值: 380。

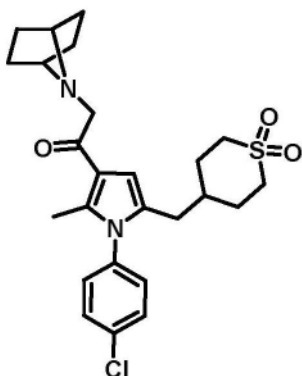
[1134]



[1135] D. 2-溴-1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[1136] 向维持在氮气气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(120mg, 0.32mmol)的四氢呋喃(8mL)溶液。向烧瓶中加入二异丙基乙胺(163mg, 1.26mmol),将所得混合物在0℃搅拌1小时。然后向烧瓶中加入TMSOTf(140mg, 0.63mmol),逐滴滴加NBS(56mg, 0.31mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液。将所得混合物在0℃搅拌10分钟,然后加入水淬灭。用乙酸乙酯萃取反应混合物,用盐水洗涤合并的有机萃取物,并用无水硫酸钠干燥。真空过滤并浓缩滤液,制得黄色油状的2-溴-1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(120mg, 粗制)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrClNO<sub>3</sub>S的计算值: 458 (M+H); 实测值: 458。

[1137]

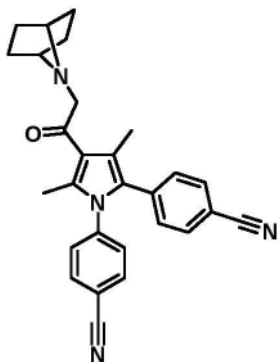


[1138] E. 2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (25B)

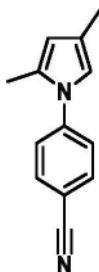
[1139] 向50mL的圆底烧瓶中放入2-溴-1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (120mg, 0.26mmol)、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷氯化氢 (70mg, 0.52mmol) 和碳酸钾 (144mg, 1.04mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 混合物。将所得混合物在室温搅拌16小时,并且然后稀释,然后用水稀释。过滤收集形成的固体,然后用水和甲醇洗涤,制得白色固体状的2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮 (25B) (24mg, 19%)。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{25}H_{31}ClN_2O_3S$  的计算值: 475 (M+H); 实测值: 475。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.63-7.61 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.37-7.34 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.52 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.06-2.94 (m, 4H), 2.27-2.25 (d, 2H, J=6.6Hz), 2.19 (s, 3H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 5H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 5H), 0.85-0.83 (m, 1H)。

[1140] 实例2B.4, 4'-(4-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈 (16B)

[1141]



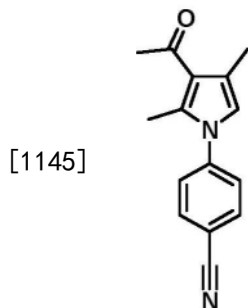
[1142]



[1143] A. 4-(2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

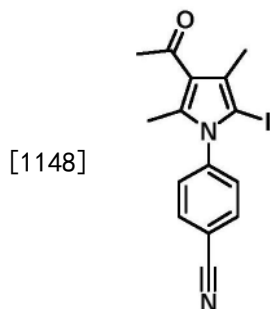
[1144] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中加入2,4-二甲基-1H-吡咯 (6.01g, 63.2mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 溶液。向溶液中加入4-氟苄腈 (11.5g,

94.7mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (30.9g, 94.7mmol)。将所得混合物在  $130^\circ\text{C}$  加热过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水 (200mL) 稀释, 并将所得混合物用乙酸乙酯 (2x200mL) 萃取。用盐水 (3x200mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠使其干燥, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:50) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得 9.05g (73%) 黄色油状的 4-(2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$  的计算值: 197 (M+H); 实测值: 197。



[1146] B. 4-(3-乙酰基-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

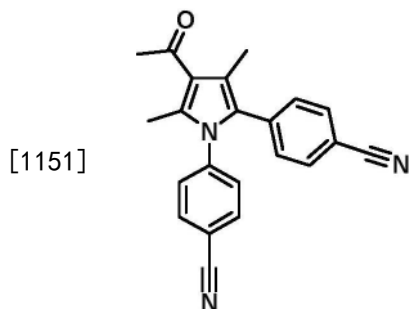
[1147] 向维持在氮气惰性气氛下的 100mL 的圆底烧瓶中加入 4-(2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈 (3.00g, 15.3mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液。向溶液中加入乙酰氯 (1.43g, 18.2mmol) 和氯二乙基铝 (3.70g, 30.7mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液 (100mL) 稀释, 将所得混合物用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。用盐水 (3x100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠使其干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:4) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得 875mg (24%) 白色固体状的 4-(3-乙酰基-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  的计算值: 239 (M+H); 实测值: 239。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.39 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.52 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。



[1149] C. 4-(3-乙酰基-5-碘-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

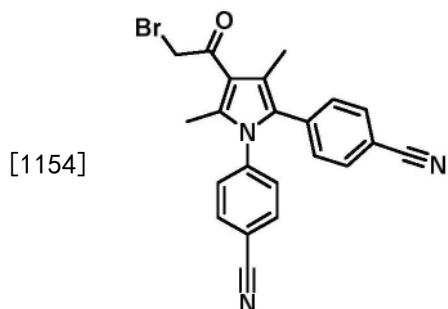
[1150] 向 100mL 的圆底烧瓶中放入 4-(3-乙酰基-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈 (600mg, 2.52mmol) 的二氯甲烷 (7mL) 溶液。向溶液中加入 1-碘吡咯烷-2,5-二酮 (1.13g, 5.04mmol), 将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用硫代硫酸钠水溶液 (100mL) 稀释, 将两相混合物用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。用盐水 (3x100mL) 洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠使其干燥, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:4) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得 860mg (94%) 白色固体状的 4-(3-乙酰基-5-碘-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$  的计算值: 365 (M+H); 实测值: 365。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85-7.83 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s,

3H), 2.33 (s, 3H)。



[1152] D. 4,4'-(4-乙酰基-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈

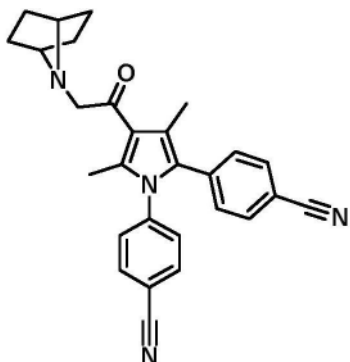
[1153] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(300mg, 0.82mmol)的1,4-二噁烷(4mL)溶液。向溶液中加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (538mg, 1.65mmol)、(4-氰基苯基)硼酸(243mg, 1.65mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (59mg, 0.08mmol)。将所得混合物在100℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水(100mL)稀释,将所得混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得150mg(54%)黄色固体状的4,4'-(4-乙酰基-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ 的计算值:340(M+H);实测值:340。



[1155] E. 4,4'-(4-(2-溴乙酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈

[1156] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入4,4'-(4-乙酰基-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈(264mg, 0.78mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液。向溶液中加入二异丙基乙胺(403mg, 3.12mmol)、 $\text{TMSOTf}$ (346mg, 1.56mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(139mg, 0.78mmol)。将所得混合物在室温搅拌5小时,然后用硫代硫酸钠水溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取两相混合物,用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得80mg黄色固体状的(粗制)4,4'-(4-(2-溴乙酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$ 的计算值:418(M+H);实测值:418。

[1157]

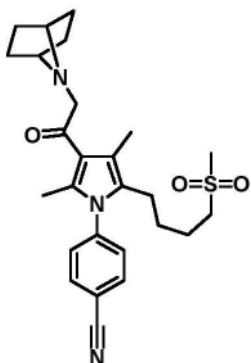


[1158] F.4,4'-(4-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈(16B)

[1159] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入4,4'-(4-(2-溴乙酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈(30mg,0.07mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液。向溶液中加入 $K_2CO_3$ (19mg,0.14mmol)和7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(19mg,0.14mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取两相混合物,用盐水(3x50mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/甲醇(10:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得25mg(79%)白色固体状的4,4'-(4-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-1,2-二基)二苄腈(16B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{28}H_{26}N_4O$ 的计算值:435(M+H);实测值:435。 $^1H$  NMR(400MHz,甲醇- $d_4$ ): $\delta$ 7.80-7.76(m,2H),7.62-7.60(m,2H),7.37-7.34(m,2H),7.25-7.22(m,2H),3.99(brs,2H),2.46(s,3H),2.30(s,3H),2.14-2.07(m,4H),1.72-1.70(m,4H)。

[1160] 实例3B.4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(1B)

[1161]

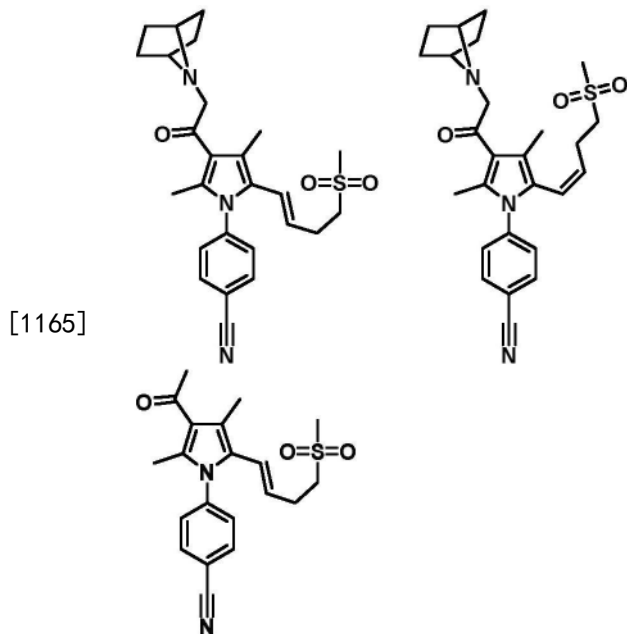


[1162] A.4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1163] 向50mL的圆底烧瓶中加入4-[3-(2-[7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]乙酰基)-5-[(1E)-4-甲磺酰基丁-1-烯-1-基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基]苄腈(化合物36B)(21mg,0.05mmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液。向溶液中加入固体碳载钯(5mg)。将混合物和反应容器用氢气吹扫,将得到的系统在室温搅拌过夜。除去溶剂后,将粗制产物在以下条件下通过制备型HPLC纯化:XBridge<sup>TM</sup> Prep C18 5 $\mu$ m OBDTM 19\*100mm柱;流动相-含0.05% $NH_4HCO_3$ 的水和 $CH_3CN$ (10.0% $CH_3CN$ 在10分钟内上升到90.0%,1.5分钟内上升到95.0%,1.5分钟内下降到10.0%);检测器-254nm。纯化制得4mg(19%)白色固体状的4-(3-(2-(7-氮杂双环

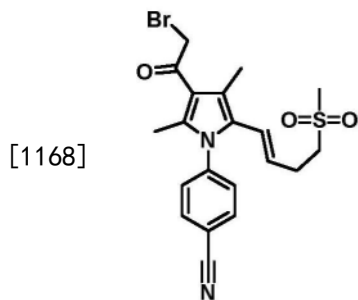
[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苕睛(1B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{26}H_{33}N_3O_3S$ 的计算值:468(M+H);实测值:468。 $^1H$  NMR(400MHz,甲醇- $d_4$ ): $\delta$ 8.01-7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.52-7.50(d,J=8.4Hz,2H),4.45-4.44(m,1H),4.21(s,2H),2.99-2.95(m,2H),2.90(s,3H),2.52-2.48(t,J=7.6Hz,2H),2.34(s,3H),2.31(s,3H),2.21-2.16(m,5H),1.89-1.87(m,4H),1.66-1.61(m,2H),1.43-1.35(m,2H)。

[1164] 实例4B. (E)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苕睛(32)和(Z)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苕睛(36B)



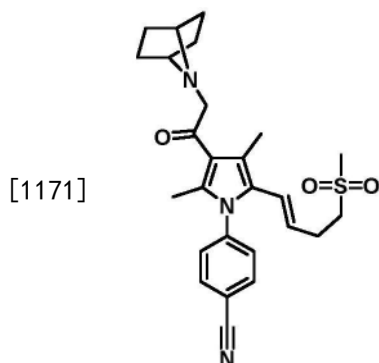
[1166] A. (E)-4-(3-乙酰基-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苕睛

[1167] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2,4-二甲基-1H-吡咯-1-基)苕睛(600mg,1.65mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液。向溶液中加入二异丙基乙胺(426mg,3.30mmol)、4-甲磺酰基丁-1-烯(442mg,3.29mmol)、P(o-Tol)<sub>3</sub>(148mg,0.49mmol)和(乙酰氧基)乙酸钡(100mg,0.33mmol)。将所得混合物在120℃加热过夜。冷却至室温后,将反应用水(100mL)稀释,然后将混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得200mg(33%)黄色固体状的(E)-4-(3-乙酰基-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苕睛。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ 的计算值:371(M+H);实测值:371。



[1169] B. (E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1170] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-乙酰基-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(256mg, 0.69mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液、二异丙基乙胺(357mg, 2.76mmol)、三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(307mg, 1.38mmol)和1-溴吡咯烷-2,5-二酮(123mg, 0.69mmol)。将所得混合物在室温搅拌4小时。将反应混合物用硫代硫酸钠水溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(100mL)萃取两相混合物,用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得60mg(19%)黄色固体状的(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{20}H_{21}BrN_2O_3S$ 的计算值:449(M+H);实测值:449。

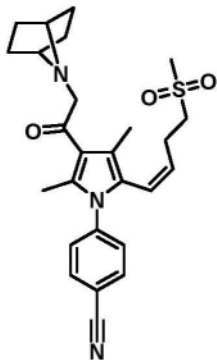


[1172] C. (E)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(32B)

[1173] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(50mg, 0.11mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(30mg, 0.22mmol)和7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(30mg, 0.22mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-XBridge™ Prep C18 5 $\mu$ m OBDTM 19\*100mm;流动相-含0.05% $NH_4HCO_3$ 的水和 $CH_3CN$ (20.0% $CH_3CN$ 在15分钟内上升到80.0%,5分钟内上升到95.0%,3分钟内下降到10.0%);检测器-UV 254nm。此方法制得17mg白色固体状的(E)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(32B)和4mg(7%)(Z)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(36B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{26}H_{31}N_3O_3S$ 的计算值:466(M+H);实测值:466。 $^1H$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ ): $\delta$ 7.95-7.93

(m, 2H), 7.45-7.43 (m, 2H), 6.01-5.97 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.12 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.07-2.05 (m, 4H), 1.70-1.68 (m, 4H), 1.29 (brs, 5H)。

[1174]

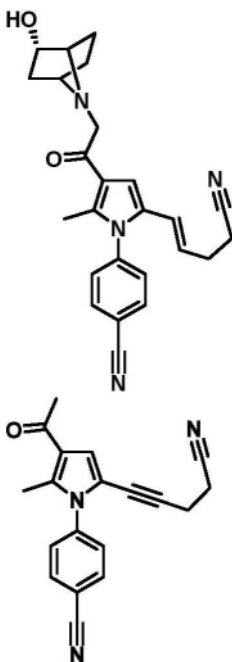


[1175] D. (Z)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4-二甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (36B)

[1176] 参见上文合成程序的条目C。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{26}H_{31}N_3O_3S$  的计算值: 466 (M+H); 实测值: 466.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.03-8.00 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 5.78-5.62 (m, 2H), 5.08-5.04 (m, 1H), 3.74-3.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.48-3.45 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.20-2.19 (d, J=2.8Hz, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.25-1.23 (m, 4H)。

[1177] 实例5B. (±)-4-(5-((E)-4-氰基丁-1-烯-1-基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (20B)

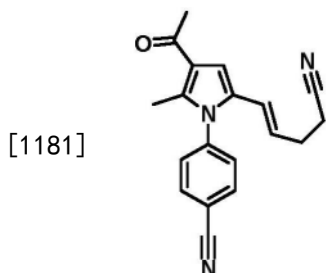
[1178]



[1179] A. 4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

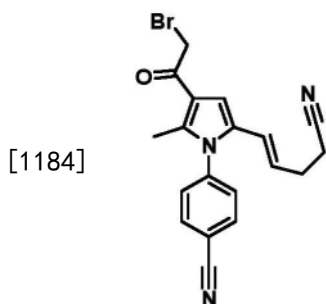
[1180] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (2.0g, 5.71mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 溶液, 然后放入CuI (54mg, 0.28mmol) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mg, 0.28mmol)。向混合物中加入戊-4-炔腈 (686mg, 8.67mmol) 和三乙胺 (5.77g, 57.02mmol)。将反应混合物在60°C加热过夜。冷却至室温后, 将

反应用水 (50mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:10至1:4) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得1.3g (76%) 棕色泡沫的4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{15}N_3O$  的计算值: 302 (M+H); 实测值: 302。



[1182] B. (E)-4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

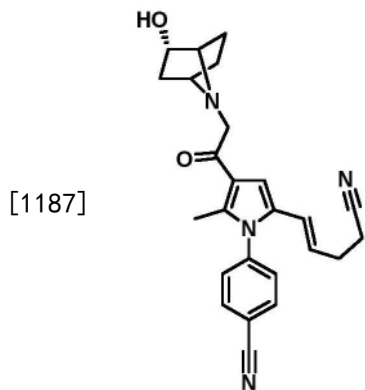
[1183] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈 (2.0g, 6.64mmol) 的甲苯 (35mL) 溶液, 然后放入Pd (dppf)  $Cl_2$  (308mg, 0.42mmol)、dppf (770mg, 1.39mmol)、 $CuSO_4$  (672mg, 4.21mmol)、三乙基硅烷 (2.44g, 20.3mmol) 和水 (3.5mL)。将所得混合物在100°C加热过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:6至1:2) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得1.5g标题化合物。然后在下列条件通过制备型SFC纯化物质: (prep SFC 350) 柱-Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5\*25cm, 5 $\mu$ m; 流动相- $CO_2$  (70%)、2-丙醇 (30%); 检测器-UV 220nm。此方法制得520mg (26%) 黄色固体状的 (E)-4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{17}N_3O$  的计算值: 304 (M+H); 实测值: 304。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.06-8.04 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55-7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.98-5.83 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H)。



[1185] C. (E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

[1186] 向100mL的3颈圆底烧瓶中放入 (E)-4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈 (120mg, 0.40mmol) 和二异丙基乙胺 (205mg, 1.59mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液。将混合物冷却至-30°C, 然后加入TMSOTf (132mg, 0.59mmol)。将反应混合物加热至室温, 然后搅拌1小时。将反应混合物再次冷却至0°C, 然后加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮 (78mg, 0.44mmol)。将所得混合物加热至室温并搅拌20分钟。将反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙

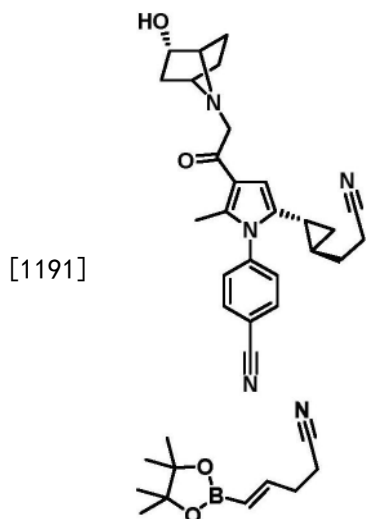
酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得80mg(53%)浅黄色固体状的(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(4-氰基丁-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{16}BrN_3O$ 的计算值:382(M+H);实测值:382。



[1188] D. (±)-4-(5-((E)-4-氰基丁-1-烯-1-基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(20B)

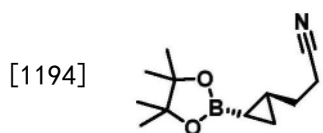
[1189] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-[3-(2-溴乙酰基)-5-[(1E)-4-氰基丁-1-烯-1-基]-2-甲基-1H-吡咯-1-基]苄腈(80mg,0.21mmol,1.00当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入(±)-(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(63mg,0.42mmol,2.01当量)和碳酸钾(116mg,0.84mmol,4.01当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用H<sub>2</sub>O稀释。将溶液用乙酸乙酯(3x10mL)萃取,然后用无水硫酸钠干燥混合有机层,并真空浓缩。将残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(10:1)的硅胶柱上。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物(Waters):柱,XBridge BEH130 Prep C18 OBD柱,19\*150mm 5 $\mu$ m 13nm;流动相,含0.5%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水和ACN(30.0%ACN在8分钟内上升到70.0%);检测器,UV 254/220nm。制得白色固体状的23.4mg(27%)4-[5-[(1E)-4-氰基丁-1-烯-1-基]-3-[2-[(1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基]乙酰基]-2-甲基-1H-吡咯-1-基]苄腈(20B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{25}H_{26}N_4O_2$ 的计算值:415(M+H);实测值:415。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),6.99(s,1H),5.98-5.88(m,2H),4.66(d,J=3.9Hz,1H),4.06-4.03(m,1H),3.66(s,2H),3.28-3.25(m,2H),2.55-2.53(m,2H),2.32-2.28(m,5H),2.08-1.96(m,2H),1.79-1.75(m,1H),1.55-1.52(m,1H),1.35-1.28(m,1H),0.85-0.72(m,1H)。

[1190] 实例6B. (±)-4-(5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(17B)



[1192] A. (E)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)戊-4-烯腈

[1193] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的3颈圆底烧瓶中放入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环硼戊烷)(11.6g,45.7mmol)、铜粉(248mg,3.90mmol)、甲醇钠(1.4g,25.9mmol,30%在甲醇中)和乙醇(50mL)。向混合物中加入戊-4-炔腈(3.0g,37.9mmol),并将得到的混合物在室温搅拌过夜。用水(100mL)稀释反应混合物,然后用二氯甲烷(3x100mL)萃取。用盐水(2x50mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:80至1:40)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.5g(19%)白色固体状的(E)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)戊-4-烯腈。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ6.60-6.54(m,1H),6.59-6.53(d,J=18.0Hz,1H),2.52-2.43(m,4H),1.27(s,12H)。

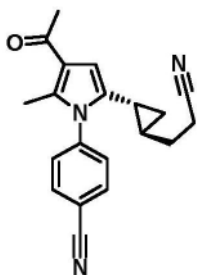


[1195] B. (±)-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)环丙基)丙腈

[1196] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中加入二氯甲烷(10mL),随后加入二乙基锌溶液(5mL,1M在己烷中)。将溶液冷却至78℃,然后逐滴滴加CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(2.60g,9.71mmol)。将反应混合物减压搅拌30分钟,然后将(E)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)戊-4-烯腈(500mg,2.41mmol)的溶液加入到混合物中。将所得系统加热至室温,然后搅拌3小时。将反应用1M HCl水溶液(5mL)稀释,并将混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取。用碳酸钠水溶液(3x15mL)、盐水(2x20mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥。浓缩有机滤液,制得600mg黄色油状的粗制(±)-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)环丙基)丙腈。

[1197] 质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值:222(M+H);实测值:222。

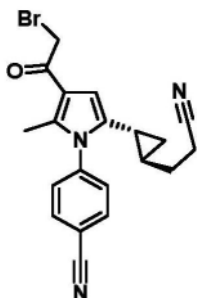
[1198]



[1199] C. (±)-4-(3-乙酰基-5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

[1200] 向被吹扫和维持在氮气惰性气氛中的20mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-溴-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈(300mg, 0.99mmol)、(±)-3-((1S,2S)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)环丙基)丙腈(350mg, 1.58mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.02g, 3.13mmol)和Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (75mg, 0.10mmol)、二噁烷(12mL)和水(3mL)。将所得混合物在微波反应器内于100℃加热2小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤并将滤液用水(10mL)稀释。用乙酸乙酯(2x30mL)萃取混合物,并用盐水(3x20mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过制备型TLC纯化剩余的残余物,制得100mg(32%)白色固体状的(±)-4-(3-乙酰基-5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ 的计算值:318(M+H);实测值:318。

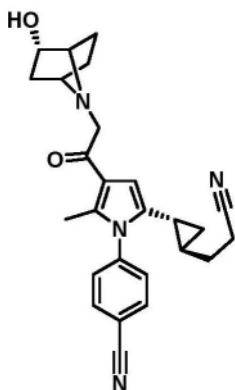
[1201]



[1202] D. (±)-4-(3-(2-溴乙酰基)-5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

[1203] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的3颈圆底烧瓶中放入(±)-4-(3-乙酰基-5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈(100mg, 0.32mmol)的THF(15mL)溶液。然后向溶液中加入二异丙基乙胺(170mg, 1.32mmol)和TMSOTf(150mg, 0.68mmol)。将反应混合物冷却至0℃并搅拌1小时,然后加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮(70mg, 0.39mmol)。将反应混合物在0℃再搅拌10分钟,然后用水(10mL)稀释。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取混合物,并用盐水(2x20mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过制备型TLC纯化剩余的残余物,制得40mg(32%)黄色固体状的(±)-4-(3-(2-溴乙酰基)-5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$ 的计算值:396(M+H);实测值:396。

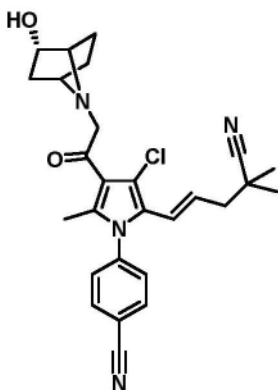
[1204]



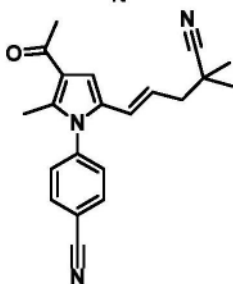
[1205] E. (±)-4-(5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (17B)

[1206] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入(±)-4-(3-(2-溴乙酰基)-5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(35mg, 0.09mmol)、(±)-(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(30mg, 0.27mmol)、 $K_2CO_3$ (68mg, 0.49mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)。将所得混合物在室温搅拌5小时,然后用水(30mL)稀释。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取混合物,并用盐水(2x25mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。使用二氯甲烷/甲醇(10:1)作为洗脱剂,通过制备型TLC纯化剩余的残余物,制得8mg(21%)灰白色固体状的(±)-4-(5-((1R,2R)-2-(2-氰基乙基)环丙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(17B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{26}H_{28}N_4O_2$ 的计算值:429(M+H);实测值:429。 $^1H$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$  8.09(d,J=8.7Hz,2H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),6.40(s,1H),4.67(brs,1H),4.06-4.00(m,1H),3.54(s,2H),3.30(brs,2H),2.32-2.30(m,2H),2.23(s,3H),1.99-1.95(m,2H),1.76-1.72(m,1H),1.54-1.50(m,1H),1.45-1.23(m,6H),0.90-0.88(m,2H),0.83-0.76(m,2H),0.59-0.53(m,1H)。

[1207] 实例7B. (±)-4-(3-氯-2-((E)-4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚基-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(46B)

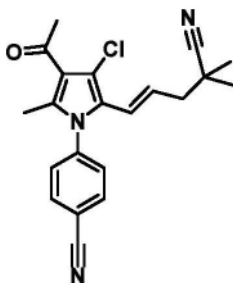


[1208]



[1209] A. (E)-4-(3-乙酰基-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1210] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-溴-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(900mg, 2.97mmol)、(E)-2,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊烷-2-基)戊-4-烯腈(860mg, 3.66mmol)、碳酸铯(2.95g, 9.05mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(225mg, 0.31mmol)、1,4-二噁烷(10mL)和水(2.5mL)的混合物。在氮气气氛下将所得混合物加热至100℃保持6小时。冷却至室温后,将反应混合物用水(20mL)稀释,然后用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。用盐水(2x30mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:6至1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得白色固体状的(E)-4-(3-乙酰基-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O的计算值:332(M+H);实测值:332。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.85(d, J=9.0Hz, 2H), 7.38(d, J=9.0Hz, 2H), 6.79(s, 1H), 6.03-5.93(m, 1H), 5.87(d, J=15.0Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.25(d, J=6.0Hz, 2H), 1.32(s, 6H)。

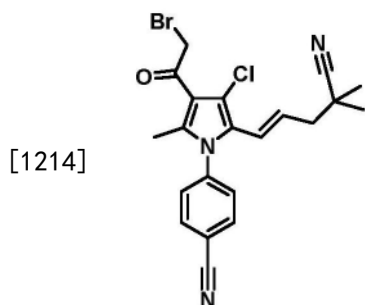


[1211]

[1212] B. (E)-4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

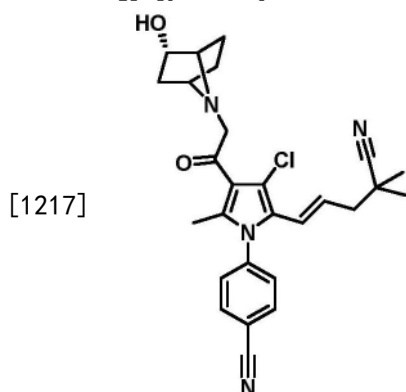
[1213] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-乙酰基-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(500mg, 1.51mmol)的乙腈(30mL)溶

液。向溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(300mg, 2.25mmol), 并将所得混合物在室温搅拌3天。将反应混合物真空浓缩, 并将剩余的残余物用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取含水混合物, 并用盐水(2x20mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠使其干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为显影液, 通过硅胶制备型TLC纯化剩余的残余物, 制得240mg(43%)白色固体状的(E)-4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{21}H_{20}ClN_3O$ 的计算值: 366(M+H); 实测值: 366。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.84(d, J=8.0Hz, 2H), 7.37(d, J=8.0Hz, 2H), 5.97-5.85(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.23(d, J=8.0Hz, 2H), 1.27(s, 6H)。



[1215] C. (E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1216] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(200mg, 0.55mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液。将溶液冷却至0°C, 然后逐滴滴加二异丙基乙胺(290mg, 2.24mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(280mg)。将所得混合物在0°C搅拌1.5小时, 然后用N-溴琥珀酰亚胺(150mg, 0.84mmol)处理。将反应混合物在0°C再搅拌10分钟, 然后用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取混合物, 并用盐水(2x25mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机相用无水硫酸钠干燥, 然后真空浓缩, 制得150mg(62%)棕色油状的(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{21}H_{19}BrClN_3O$ 的计算值: 444(M+H); 实测值: 444。

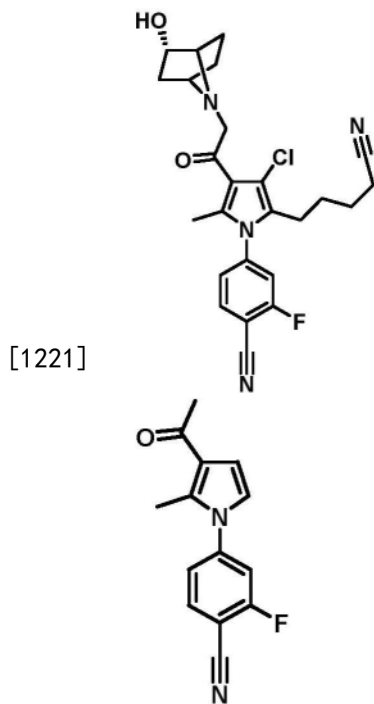


[1218] D. (±)-4-(3-氯-2-((E)-4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚基-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(46B)

[1219] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg, 0.34mmol)、外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(120mg, 1.06mmol)、碳酸钾(250mg,

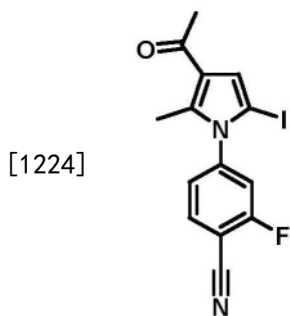
1.81mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 的混合物。将所得混合物在氮气氛围下在室温搅拌过夜。用水 (50mL) 稀释反应混合物,用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。用盐水 (2x25mL) 洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-X Bridge C18 OBD Prep柱,19mm X 250mm;流动相A-含有0.05%三氟乙酸的水,流动相B-乙腈,梯度:20%B在7分钟内上升到65%B;检测器-UV 254/220nm。此方法制得34mg (21%) 白色固体状的(±)-4-(3-氯-2-((E)-4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(46B) 质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{27}H_{29}ClN_4O_2$ 的计算值:477(M+H);实测值:477。 $^1H$  NMR (300MHz,  $CH_3OH-d_4$ ): $\delta$ 7.96(d, J=8.7Hz, 2H), 7.51(d, J=8.4Hz, 2H), 6.04(d, J=16.2Hz, 1H), 5.91-5.81(m, 1H), 4.68(s, 2H), 4.61-4.57(m, 1H), 4.18-4.14(m, 2H), 2.64-2.56(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.26-2.24(d, J=7.8Hz, 2H), 2.19-2.12(m, 1H), 1.98-1.88(m, 2H), 1.51-1.45(m, 1H), 1.22(s, 6H)。

[1220] 实例8B. (±)-4-(3-氯-2-(4-氰基丁基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚基-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(48B)



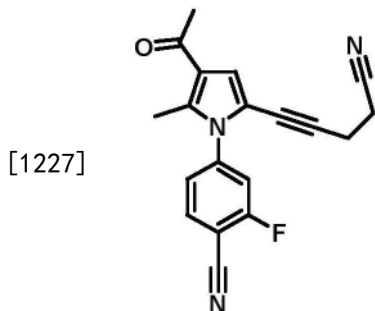
[1222] A. 4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1223] 向维持在氮气惰性气氛下的20mL的密封管中放入1-(2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(615mg, 5.00mmol)、磷酸钾(2.12g, 10.0mmol)、4-溴-2-氟苄腈(1.99g, 10.0mmol)、碘化铜(I)(190mg, 1.00mmol)、外消旋(1S, 2S)-环己烷-1,2-二胺(228mg, 2.00mmol)和1,4-二噁烷(20mL)的混合物。将所得混合物在110℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用盐水稀释,并用乙酸乙酯(3x40mL)萃取。用盐水(3x30mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得320mg (26%) 黄色固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{14}H_{11}FN_2O$ 的计算值:243(M+H);实测值:243。



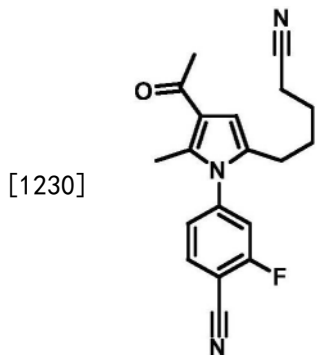
[1225] B. 4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1226] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(1.37g, 5.66mmol)、N-碘琥珀酰亚胺(1.40g, 6.22mmol)和二氯甲烷(20mL)的混合物。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用水(50mL)稀释。将混合物用盐水(3x15mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并减压浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得760mg(37%)白色固体状的4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{14}H_{10}FIN_2O$ 的计算值:368(M+H);实测值:368。



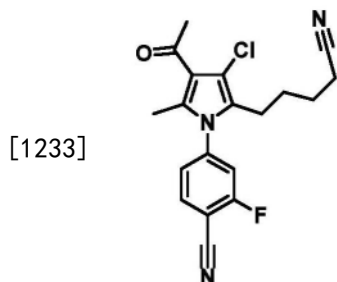
[1228] C. 4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1229] 向被吹扫并维持在氮气惰性气氛中的20mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(1.34g, 5.00mmol)、三乙胺(5.05g, 49.9mmol)、戊-4-炔腈(790mg, 10.00mmol)、碘化铜(I)(190mg, 1.00mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.40g, 2.00mmol)和四氢呋喃(20mL)的混合物。将反应混合物在60°C加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用盐水稀释,并且然后用乙酸乙酯(50mL)萃取。用盐水(3x15mL)洗涤有机层,用硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得882mg(76%)黄色油状的4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{14}FN_3O$ 的计算值:320(M+H);实测值:320。



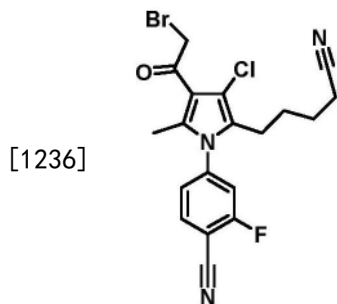
[1231] D. 4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1232] 向50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(274mg, 0.86mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液。向溶液中加入碳酸钡(55mg), 并将所得混合物用氢气鼓泡。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯(50mL)稀释。从反应混合物中过滤出固体, 然后将滤液真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得172mg (62%) 黄色油状的4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{18}FN_3O$ 的计算值: 324 (M+H); 实测值: 324。



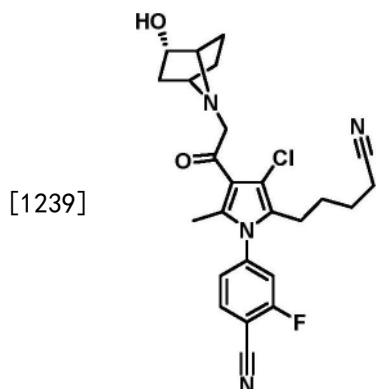
[1234] E. 4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1235] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(323mg, 1.00mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液。将该溶液冷却至0°C, 然后用硫酸氯在5分钟内逐滴滴加处理。将反应混合物加热至室温并搅拌过夜, 然后用盐水稀释。将混合物用二氯甲烷(50mL)萃取, 用盐水(3x20mL)洗涤有机层, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得183mg (51%) 浅黄色油状的4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{17}ClFN_3O$ 的计算值: 358 (M+H); 实测值: 358。



[1237] F. 4-(3-(2-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

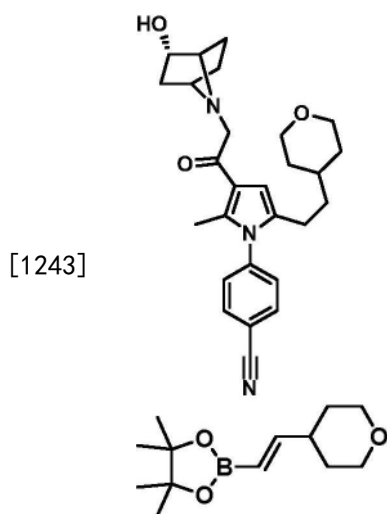
[1238] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(183mg, 0.51mmol)、二异丙基乙胺(199mg, 1.54mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合物。将混合物冷却至0°C, 然后用三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(217mg)处理。将所得混合物在0°C搅拌1小时, 然后加入N-溴琥珀酰亚胺(110mg, 0.62mmol)。将反应混合物加热至室温, 再搅拌4小时, 然后用乙酸乙酯(50mL)稀释。用盐水(3x20mL)洗涤混合物, 用硫酸钠使其干燥, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得360mg黄色固体状的(半精制)4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$ 的计算值: 436 (M+H); 实测值: 436。



[1240] G. (±)-4-(3-氯-2-(4-氰基丁基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(48B)

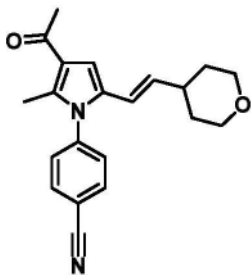
[1241] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(228mg, 0.52mmol)、碳酸钾(144mg, 1.04mmol)和外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(138mg, 0.92mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)混合物。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中滤出固体,并在以下条件通过制备型HPLC纯化滤液:柱-X Bridge Prep C18 OBD柱, 5 $\mu$ m, 19\*150nm;流动相-H<sub>2</sub>O(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和乙腈(30%的乙腈在10分钟内上升到60%);检测器-UV 254nm。此方法制得32mg(13%)白色固体状的(±)-4-(3-氯-2-(4-氰基丁基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(48B)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>C1FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的计算值:469(M+H);实测值:469。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.17-8.13(m, 1H), 7.85-7.81(m, 1H), 7.51(s, 1H), 4.67(d, J=3.6Hz, 1H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.67(s, 2H), 3.23-3.22(m, 2H), 2.48-2.43(m, 2H), 2.35-2.32(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.02-1.95(m, 2H), 1.77-1.65(m, 1H), 1.51-1.41(m, 1H), 1.39-1.21(m, 5H), 0.82-0.75(m, 1H)。

[1242] 实例9B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(9B)



[1244] A. (E)-4,4,5,5-四甲基-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1,3,2-二氧杂环硼戊烷

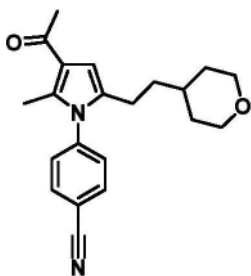
[1245] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-乙炔基四氢-2H-吡喃(2.0g, 18.2mmol)的乙醇(20mL)溶液。向溶液中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环硼戊烷)(6.5g, 25.6mmol)、铜粉(110mg, 1.72mmol)和甲醇钠(899mg, 16.7mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x200mL)萃取混合物,并用盐水(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机相用无水硫酸钠干燥,并且然后真空浓缩,制得1.2g (28%)黄色固体状的(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1,3,2-二氧杂环硼戊烷。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ6.57-6.49 (m, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 12H)。



[1246]

[1247] B. (E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

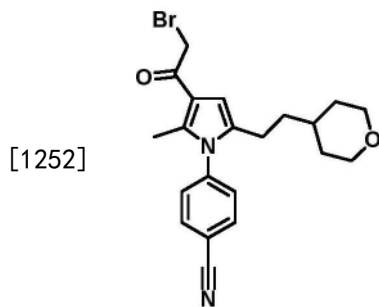
[1248] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的密封管中放入(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1,3,2-二氧杂环硼戊烷(358mg, 1.50mmol)的1,4-二噁烷(6mL)溶液。向溶液中加入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(527mg, 1.51mmol)、碳酸钾(623mg, 4.51mmol)的水(2mL)溶液和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(110mg, 0.15mmol)。将所得混合物在100℃加热2小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。用盐水(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩,制得150mg (30%)黄色固体状的(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值:335(M+H);实测值:335。



[1249]

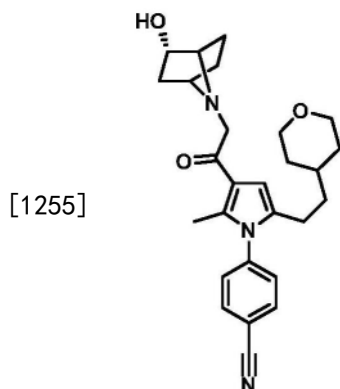
[1250] C. 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1251] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(100mg, 0.30mmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(25mg),并将所得混合物用氢气鼓泡。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取混合物,并用盐水(2x50mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机项用无水硫酸钠干燥,并且真空浓缩,制得90mg (89%)黄色固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值:337(M+H);实测值:337。



[1253] D. 4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1254] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(100mg, 0.30mmol)、二异丙基乙胺(153mg, 1.18mmol)和四氢呋喃(5mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后用三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(132mg, 0.59mmol)处理。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时,然后将固体N-溴琥珀酰亚胺(180mg, 1.01mmol)加入到烧瓶中。将反应混合物加热至室温并搅拌1小时,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取含水混合物,并用盐水(2x10mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机相用无水硫酸钠干燥,并且然后真空浓缩,制得120mg黄色固体状的(粗制)4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{21}H_{23}BrN_2O_2$ 的计算值: 415 (M+H); 实测值: 415。



[1256] E. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(9B)

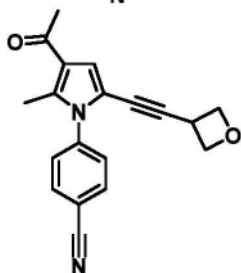
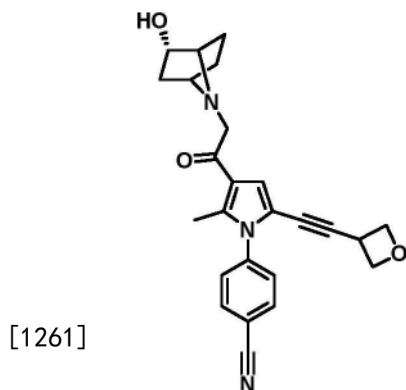
[1257] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烯基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(130mg, 0.31mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(130mg, 0.94mmol)和外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(37mg, 0.25mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时。在以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物: 柱-Xbridge Jrep shield RP18, 5nm, 19X150mm; 流动相-含有0.05%  $NH_4HCO_3$ 的水和乙腈(20%乙腈在8分钟内上升到60%); 检测器-UV 254/220nm。此方法制得40mg (26%)黄色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(9B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{27}H_{33}N_3O_3$ 的计算值: 448 (M+H); 实测值: 448。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.06 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.26-3.14 (m, 4H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H),

1.98-1.96 (m, 2H), 1.75-1.74 (m, 1H), 1.55-1.34 (m, 7H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.81-0.73 (m, 1H)。

[1258] 使用实例9B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

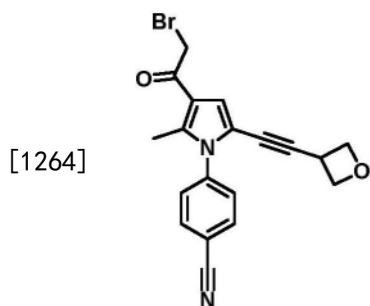
Cpd	数据
153B	<p>(±)-4-(5-((<i>E</i>)-3-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)丙-1-烯-1-基)-3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈)</p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 的计算值: 521 (M+H); 实测值: 521。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.83-7.81 (m, 6H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.99-5.94 (m, 1H), 5.85-5.81 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 1H)。</p>
156B	<p>(±)-4-(5-((<i>E</i>)-3-氨基丙-1-烯-1-基)-3-(2-((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈)</p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 391 (M+H); 实测值: 391。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.95 (d, <i>J</i>= 6.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i>= 6.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 5.93 (d, <i>J</i>= 16 Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.24 (d, <i>J</i>= 4.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22-2.220 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H)。</p>

[1260] 实例10B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1*H*-吡咯-1-基)苄腈 (57B)



[1262] A. 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

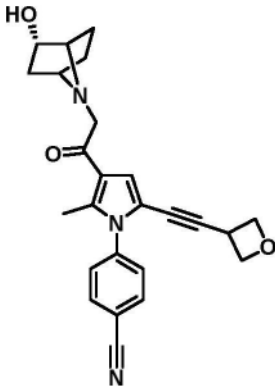
[1263] 向维持在氮气气氛中的25mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(612mg, 1.75mmol)、3-乙炔基氧杂环丁烷(715mg, 8.71mmol)、碘化铜(I)(66mg, 0.35mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(509mg, 0.70mmol)和三乙胺(5mL)的混合物。将所得混合物在30℃加热2天,然后在30℃用二氯甲烷(50mL)稀释。将反应混合物用盐水(2x20mL)洗涤,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得315mg(59%)黄色油状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值:305(M+H);实测值:305。



[1265] B. 4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1266] 向50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg, 0.49mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后将二异丙基乙胺(255mg, 1.98mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(240mg)加入到烧瓶中。将混合物在0℃搅拌1小时,然后用N-溴琥珀酰亚胺(132mg, 0.74mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液处理。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时,然后加热至室温,再搅拌0.5小时。用水(50mL)稀释反应混合物,然后用乙酸乙酯(5x50mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,制得180mg浅黄色固体状的粗制4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值:383(M+H);实测值:383。

[1267]

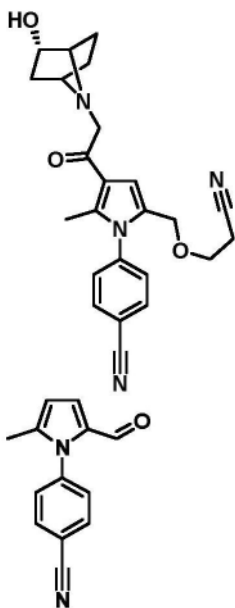


[1268] C. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (57B)

[1269] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(176mg, 0.46mmol)、碳酸钾(329mg, 2.38mmol)、外消旋(1S,2S,4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(159mg, 1.07mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)混合物。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中滤出固体,并在以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱-X Bridge Prep C18 OBD柱,19\*150mm,5 $\mu$ m C-0013;流动相-A相:水(10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ),B相:乙腈(23%B在8分钟内上升到42%);检测器-UV 254/220nm。此方法制得21mg(11%)白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(57B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值:416(M+H);实测值:416。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ ): $\delta$ 7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),7.03(s,1H),4.90(s,2H),4.79-4.76(m,2H),4.46-4.43(m,2H),4.35-4.31(m,1H),3.96-3.92(m,1H),3.51-3.43(m,2H),2.43(s,3H),2.23-2.13(m,2H),1.94-1.91(m,1H),1.73-1.69(m,1H),1.55-1.49(m,1H),1.02-0.98(m,1H)。

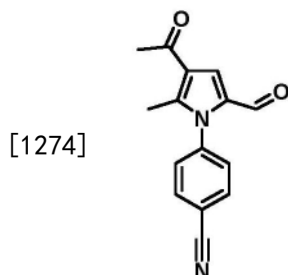
[1270] 实例11B. (±)-4-(5-((2-氰基乙氧基)甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(5B)

[1271]



[1272] A. 4-(2-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

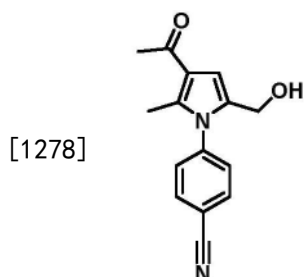
[1273] 向250mL的圆底烧瓶中加入5-甲基-1H-吡咯-2-甲醛(8g, 73.4mmol)的DMF(80mL)溶液。向溶液中加入4-氟苄腈(17.8g, 147mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (47.9g, 147mmol)。将所得混合物在120℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水(200mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。用盐水(3x200mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:20)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得7g(45%)黄色固体状的4-(2-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ 的计算值:211(M+H);实测值:211。



[1275] B. 4-(3-乙酰基-5-甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1276] 向250mL的圆底烧瓶中加入4-(2-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(7.7g, 36.7mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液。向溶液中加入醋酸酐(5.61g, 55mmol)和 $\text{SnCl}_4$ (20.1g, 77mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用碳酸钠水溶液(500mL)稀释。用乙酸乙酯(3x500mL)萃取混合物,并用盐水(3x500mL)洗涤合并的有机萃取物,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 使其干燥并浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得4g(43%)黄色固体状的4-(3-乙酰基-5-甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。

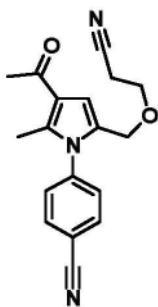
[1277] 质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值:253(M+H);实测值:253。



[1279] C. 4-(3-乙酰基-5-(羟甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1280] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-5-甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(110mg, 0.4mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液。向溶液中添加 $\text{ZnBH}_4$ (32mg, 0.40mmol),并将所得混合物在室温搅拌1小时。将反应用水(100mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得100mg(90%)黄色固体状的4-[3-乙酰基-5-(羟甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基]苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值:255(M+H);实测值:255。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78(d, J=8.7Hz, 2H), 7.31(d, J=8.7Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 4.00(s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.33(s, 3H)。

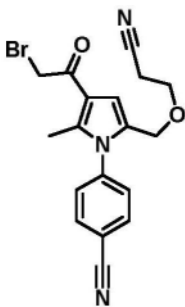
[1281]



[1282] D. 4-(3-乙酰基-5-((2-氰基乙氧基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1283] 向100mL的圆底烧瓶中加入4-[3-乙酰基-5-(羟甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基]苄腈(300mg, 1.18mmol)和3-溴丙烷腈(1.58g, 11.8mmol)的四氢呋喃(20mL)混合物。将混合物冷却至0℃,加入氢化钠(566mg, 23.58mmol)。将所得混合物在室温搅拌5小时,然后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取混合物,并用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得70mg(19%)黄色固体状的4-(3-乙酰基-5-((2-氰基乙氧基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{18}H_{17}N_3O_2$ 的计算值:308(M+H);实测值:308。

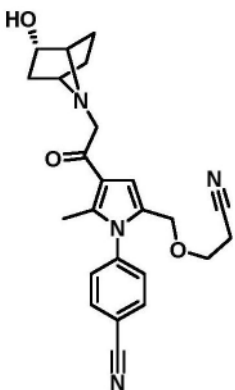
[1284]



[1285] E. 4-(3-(2-溴乙酰基)-5-((2-氰基乙氧基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1286] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-5-((2-氰基乙氧基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(70mg, 0.23mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液。向溶液中加入二异丙基乙胺(118mg, 0.91mmol)和TMSOTf(101mg, 0.45mmol)。将混合物冷却至0℃并搅拌30分钟,然后加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮(41mg, 0.23mmol)。将反应混合物加热至室温并搅拌2小时,然后用硫代硫酸钠水溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取所得混合物,并用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得35mg(40%)黄色固体状的4-(3-(2-溴乙酰基)-5-((2-氰基乙氧基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{18}H_{16}BrN_3O_2$ 的计算值:386(M+H);实测值:386。

[1287]

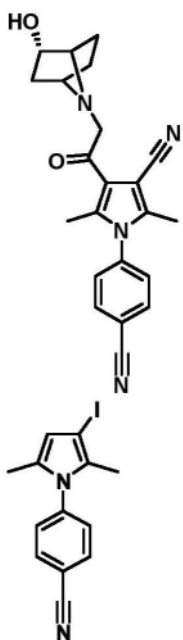


[1288] F. (±)-4-(5-((2-氰基乙氧基)甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(5B)

[1289] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-5-((2-氰基乙氧基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(35mg,0.09mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(62mg,0.45mmol)和(±)-(1R,2S,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(41mg,0.36mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。除去沉淀后,将粗制产物在以下条件通过制备型HPLC纯化:柱-XBridge Prep C18 OBD柱19\*100mm 5 $\mu$ m C-0013;流动相-含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水和CH<sub>3</sub>CN(33.0%CH<sub>3</sub>CN在10分钟内上升到67.0%,1.5分钟内上升到95.0%,1.5分钟内下降到30.0%);检测器-UV 254nm。此方法制得14mg(37%)白色固体状的(±)-4-(5-((2-氰基乙氧基)甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(5B)。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>的计算值:419(M+H);实测值:419。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 7.96-7.94(m,2H),7.61-7.59(m,2H),6.84(s,1H),4.90(s,2H),4.34-4.31(m,1H),4.27(s,2H),3.84-3.82(m,1H),3.49-3.42(m,4H),2.60(t,J=6.0Hz,2H),2.36(s,3H),2.23-2.12(m,2H),1.96-1.90(m,1H),1.73-1.69(m,1H),1.54-1.48(m,1H),1.02-0.98(m,1H)。

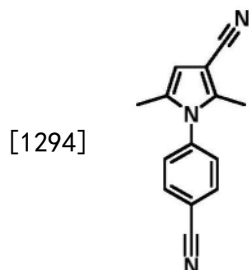
[1290] 实例12B.(±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈(33B)

[1291]



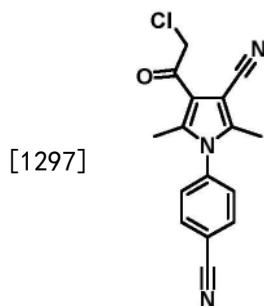
[1292] A. 4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

[1293] 向250mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈(4.0g, 20.38mmol)的乙腈(100mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后在10分钟内分批加入NIS(4.82g, 21.42mmol)。将所得混合物加热至室温并搅拌30分钟,然后将其用亚硫酸钠水溶液(150mL)稀释。用乙酸乙酯(2x200mL)萃取所得混合物,并用盐水(2x200mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥并真空浓缩,制得6.2g(94%)黄色固体状的4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.05-7.98(m, 2H), 7.56-7.53(m, 2H), 6.06(s, 1H), 1.99(s, 3H), 1.97(s, 3H)。



[1295] B. 1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈

[1296] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的密封管中放入4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈(322mg, 1.00mmol)的二甲基乙酰胺(2mL)溶液。然后将碳酸钠(106mg, 1.00mmol), K<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>](74mg, 0.20mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(11mg, 0.05mmol)加入到反应容器中。将所得混合物在120℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用盐水稀释,并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得95mg(43%)黄色固体状的1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>的计算值:222(M+H);实测值:222。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.10-8.07(m, 2H), 7.67-7.64(m, 2H), 6.33(s, 1H), 2.12(s, 3H), 1.97(s, 3H)。

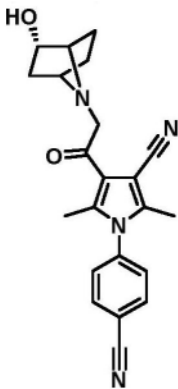


[1298] C. 4-(2-氯乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈

[1299] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入AlCl<sub>3</sub>(451mg, 3.39mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后逐滴滴加2-氯乙酰氯(383mg, 3.39mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌0.5小时,然后将1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲腈(150mg, 0.68mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液逐滴滴加到反应混合物中。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时,然后加热至室温,再搅拌1小时。将反应混合物用盐水稀释,并且然后用二氯甲烷(3x50mL)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机萃取物,并真空浓缩,制得200mg(99%)黄色固体状的4-(2-氯乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈。质谱(LCMS, ESI

pos.) :  $C_{16}H_{12}ClN_3O$  的计算值: 298 (M+H) ; 实测值: 298。

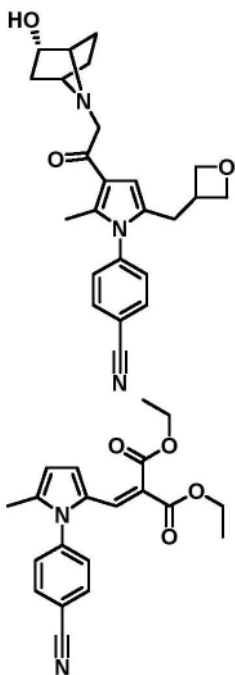
[1300]



[1301] D. (±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (33B)

[1302] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入4-(2-氯乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (200mg, 0.67mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液。然后将碳酸钾 (139mg, 1.01mmol) 和(±)-(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇 (121mg, 0.81mmol) 加入到烧瓶中。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中滤出沉淀,在以下条件通过制备型HPLC纯化滤液:柱-SunFire C18 OBD Prep柱,5 $\mu$ m,19mm X 250mm;流动相-含0.05% $NH_4HCO_3$ 的水和乙腈 (30.0%乙腈在8分钟内上升到60.0%);检测器-UV 254&220nm。此方法制得143mg (57%) 白色固体状的(±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (33B)。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{22}H_{22}N_4O_2$  的计算值: 375 (M+H) ; 实测值: 375。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.13 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.70 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 1H), 0.88-0.72 (m, 1H)。

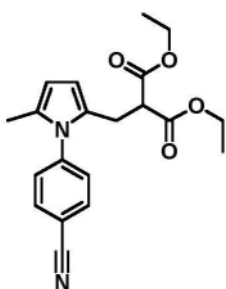
[1303] 实例13B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (39B)



[1304]

[1305] A.2-((1-(4-腈基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)丙二酸二乙酯

[1306] 向500mL的圆底烧瓶中放入4-(2-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(2.0g, 9.51mmol);来自实例11B)的甲苯(200mL)溶液。向溶液中加入苯甲酸(128mg, 1.05mmol), 1,3-二乙基丙二酸酯(3.28g, 20.5mmol)和哌啶(399mg, 4.69mmol)。将所得混合物在130°C加热,并且冷却至室温后,用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:6)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得3.83g浅黄色油状的2-((1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)丙二酸二乙酯。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{20}H_{20}N_2O_4$ 的计算值:353(M+H);实测值:353。 $^1H$  NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.13-8.08(m, 2H), 7.62-7.55(m, 2H), 6.67(d,  $J=3.0$ Hz, 1H), 6.28(d,  $J=3.0$ Hz, 1H), 4.33-4.26(m, 2H), 4.11-4.01(m, 2H), 3.31(s, 1H), 2.07(s, 3H), 1.26(t,  $J=6.0$ Hz, 3H), 1.22(t,  $J=6.0$ Hz, 3H)。

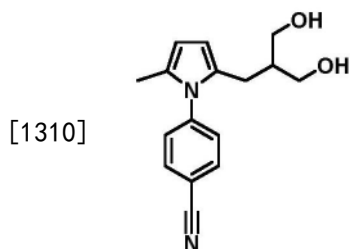


[1307]

[1308] B.2-((1-(4-腈基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)丙二酸二乙酯

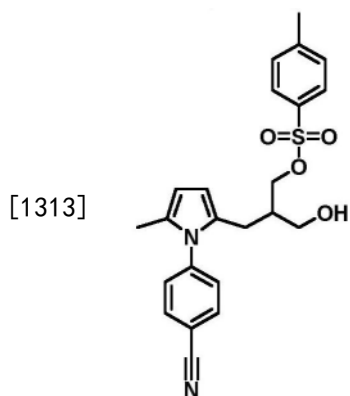
[1309] 向250mL的圆底烧瓶中放入2-((1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)丙二酸二乙酯(3.83g, 10.9mmol)的乙酸乙酯(200mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(386mg),并将所得混合物用氢气鼓泡。将系统维持在氢气气氛下,并在室温搅拌6小时。然后从反应混合物中过滤出固体,并真空浓缩滤液。用乙酸乙酯/石油醚(1:11)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得2.18g(57%)黄绿色油状的2-((1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)丙二酸二乙酯。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{20}H_{22}N_2O_4$ 的计算值:355(M+

H); 实测值: 355.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.54-7.51 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.11-1.06 (m, 6H)。



[1311] C. 4-(2-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

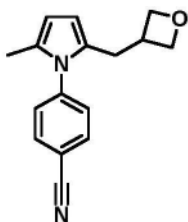
[1312] 向100mL的圆底烧瓶中加入2-((1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)丙二酸二乙酯(1.04g, 2.93mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液。向溶液中加入硼氢化锂(165mg)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用盐水(5mL)稀释,并将两相混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得286mg的4-(2-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值: 271 (M+H); 实测值: 271。



[1314] D. 3-(1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-(2-(羟甲基)丙基)-4-甲基苯磺酸酯

[1315] 向维持在氮气气氛下的250mL的圆底烧瓶中加入4-(2-(3-羟基-2-(羟甲基)丙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.56g, 5.75mmol)的四氢呋喃(80mL)溶液。将溶液冷却至0°C,并且然后加入正丁基锂(2.5M在己烷中, 2.2mL)。将混合物在降低的温度下搅拌0.5小时,然后用甲苯磺酰氯(1.10g, 5.74mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液处理。将所得混合物在0°C再搅拌0.5小时,然后用饱和氯化铵水溶液稀释。用乙酸乙酯(3x50mL)萃取含水混合物,并将合并的有机萃取物真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:8)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得995mg(41%)黄色油状的3-(1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-(2-(羟甲基)丙基)-4-甲基苯磺酸酯。质谱(LCMS, ESI pos.):  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的计算值: 425 (M+H); 实测值: 425。

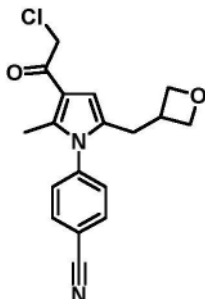
[1316]



[1317] E. 4-(2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1318] 向100mL的圆底烧瓶中放入3-(1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-(羟甲基)丙基-4-甲基苯磺酸酯(995mg, 2.34mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液。将溶液用氢氧化钠(160mg, 6.67mmol)处理,将所得混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用盐水(5mL)稀释,并且然后用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:8)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得420mg(71%)黄色油状的4-(2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{16}H_{16}N_2O$ 的计算值:253(M+H);实测值:253。

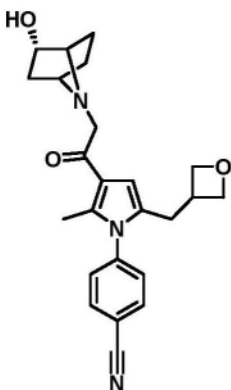
[1319]



[1320] F. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1321] 向100mL的圆底烧瓶中放入3-(1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-(羟甲基)丙基-4-甲基苯磺酸酯(277mg, 1.10mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后加入2-氯乙酰氯(0.25mL)和二乙基氯化铝(1M在甲苯中,2.44mL)。将所得混合物在0℃搅拌6小时,然后用盐水(5mL)稀释。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液将含水混合物的pH调节至8,然后将其用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,制得376mg暗红色固体状的粗制4-(3-(2-氯乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$ 的计算值:329(M+H);实测值:329。

[1322]



[1323] G. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(39B)

[1324] 向50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(162mg, 0.49mmol)、碳酸钾(369mg, 2.67mmol)、外消旋(1S, 2S, 4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(160mg, 1.07mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(6mL)的混合物。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中滤出沉淀,在以下条件通过制备型HPLC纯化滤液:柱-X Bridge BEH130 Prep C18 OBD柱, 19\*150mm 5 $\mu$ m C-0013;流动相-A相水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B相ACN(30%B在10分钟内上升到40%);检测器-UV 254/220nm。此方法制得28mg白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(39B)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的计算值: 406 (M+H); 实测值: 406。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.69 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.63 (d, J=7.8Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 1H)。

[1325] 使用实例13B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

[1326]

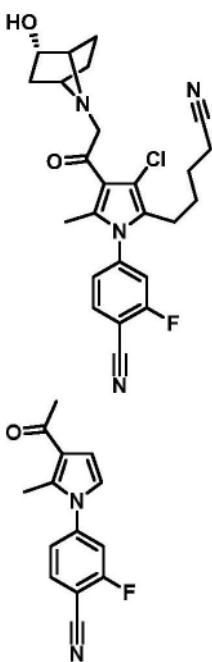
Cpd	数据
44B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2S,4R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 390 (M+H); 实测值: 390。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i>= 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i>= 8.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.11-3.68 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.14 (t, <i>J</i>= 11.4 Hz, 2H), 2.22 (brs, 5H), 2.03 (brs, 2H), 1.80 (brs, 1H), 1.56 (brs, 1H), 1.43-1.01 (m, 4H), 0.99-0.85 (m, 2H), 0.85 (d, <i>J</i>= 11.1 Hz, 1H)。</p>
53B	<p><b>(±)-4-(2-甲基-3-(2-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 404 (M+H); 实测值: 404。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.68 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2H), 2.35-2.30 (m, 4H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i>= 6.8 Hz, 3H), 0.75-0.71 (m, 1H)。</p> <p>将化合物 53B 和 56B 制备为混合物, 然后在以下条件通过 HPLC 分离。柱, XBridge Prep C18 OBD 柱, 19*150mm 5 μm C-0013; 流动相, A 相: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) B 相: 乙腈; 检测器, UV 254/220。</p>
54B	<p><b>4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 434 (M+H); 实测值: 434。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.09 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.26-1.24 (m, 4H)。</p>

Cpd	数据
56B	<p>(±)-4-(2-甲基-3-(2-((1<i>R</i>,2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 404 (M+H); 实测值: 404。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.38 (brs, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.69-2.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 3H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).</p> <p>将化合物 53 和 56 制备为混合物, 然后在以下条件通过 HPLC 分离。柱, XBridge Prep C18 OBD 柱, 19*150mm 5 μm C-0013; 流动相, A 相: 水 (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) B 相: 乙腈; 检测器, UV 254/220。</p>

[1327]

[1328] 实例14B. (±)-4-(3-氯-2-(4-氰基丁基)-4-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚基-7-基)乙酰基)-5-甲基-1*H*-吡咯-1-基)-2-氟苄腈 (40B)

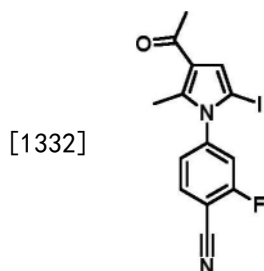
[1329]



[1330] A. 4-(3-乙酰基-2-甲基-1*H*-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

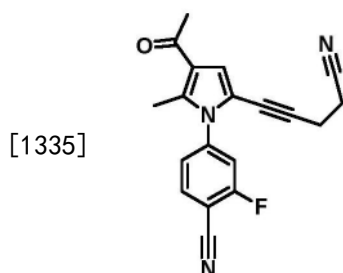
[1331] 向维持在氮气惰性气氛下的20mL的密封管中放入1-(2-甲基-1*H*-吡咯-3-基)乙-1-酮(615mg, 5.00mmol)、磷酸钾(2.12g, 10.0mmol)、4-溴-2-氟苄腈(1.99g, 10.0mmol)、碘化铜(I)(190mg, 1.00mmol)、外消旋(1*S*,2*S*)-环己烷-1,2-二胺(228mg, 2.00mmol)和1,4-二噁烷(20mL)混合物。将所得混合物在110℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用水/冰浴冷却并且然后用盐水稀释。将所得含水混合物用乙酸乙酯(3x40mL)萃取。用盐水(3x30mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得320mg(26%)黄色

固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{14}H_{11}FN_2O$ 的计算值:243(M+H);实测值:243。



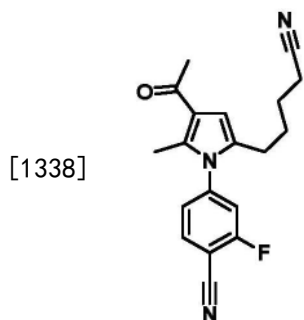
[1333] B.4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1334] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(1.37g,5.66mmol)和N-碘琥珀酰亚胺(1.40g,6.22mmol)二氯甲烷(20mL)的混合物。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,并用盐水(3x15mL)洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且减压浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得760mg(37%)白色固体状的4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{14}H_{10}FIN_2O$ 的计算值:368(M+H);实测值:368。



[1336] C.4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

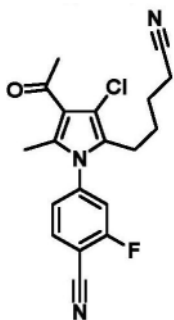
[1337] 向维持在氮气惰性气氛下的20mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(1.34g,5.00mmol)、三乙胺(5.05g,49.9mmol)、戊-4-腈(790mg,10.0mmol)、碘化铜(I)(190mg,1.00mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(1.40g,2.00mmol)和四氢呋喃(20mL)的混合物。将所得混合物在60°C加热过夜。然后用盐水稀释反应混合物,并且将所得含水混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取。用盐水(3x15mL)洗涤有机相,用 $Na_2SO_4$ 使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得882mg(76%)黄色油状的4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{14}FN_3O$ 的计算值:320(M+H);实测值:320。



[1339] D. 4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1340] 向50mL的圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(274mg, 0.86mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液。向溶液中加入碳酸钡(55mg)并将所得异质混合物用氢气鼓泡。在氢气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并且过滤。将滤液真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得172mg(62%)黄色油状的4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{18}FN_3O$ 的计算值:324(M+H);实测值:324。

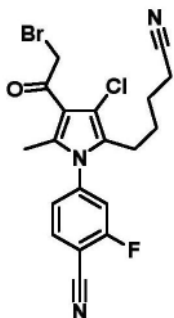
[1341]



[1342] E. 4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1343] 向100mL的圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(323mg, 1.00mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液。将该溶液冷却至0℃,并且然后用纯硫酸氯在5分钟内逐滴滴加处理。在升温至室温后,使反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用盐水稀释,并且将所得溶液用二氯甲烷(50mL)萃取。将有机相用盐水(3x20mL)洗涤,并且真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得183mg(51%)浅黄色油状的4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{17}ClFN_3O$ 的计算值:358(M+H);实测值:358。

[1344]

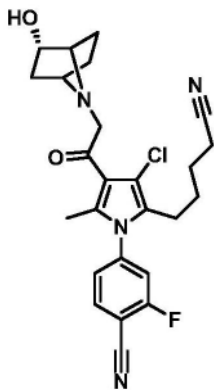


[1345] F. 4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1346] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(183mg, 0.51mmol)、二异丙基乙胺(199mg, 1.54mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合物。将反应容器冷却至0℃,并且然后在0℃下纯TMSOTf(218mg)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,并且然后将固体N-溴琥珀酰亚胺(110mg, 0.62mmol)加入到烧瓶中。将反应混合物加热至室温并搅拌4小时。用乙酸乙酯(50mL)稀释反应混合物,并且然后用盐水(3x20mL)洗涤。有机相用 $Na_2SO_4$ 干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得360mg黄色固体状的半粗制4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质

谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{16}BrClFN_3O$ 的计算值:436(M+H);实测值:436。

[1347]

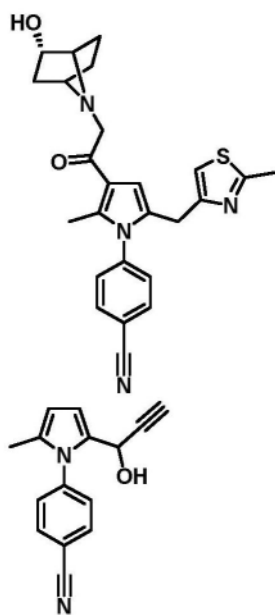


[1348] G. (±)-4-(3-氯-2-(4-氰基丁基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚基-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(40B)

[1349] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-4-氯-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(228mg,0.52mmol)、碳酸钾(144mg,1.04mmol)、5-氨基-2-氯环己烷-1-醇(138mg,0.92mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)的混合物。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后从混合物中滤出固体。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-X Bridge Prep C18 OBD柱,5 $\mu$ m,19\*150nm;流动相-H<sub>2</sub>O(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和乙腈(30%的乙腈在10分钟内上升到60%);检测器-UV 254nm。此方法制得32mg(13%)白色固体状的(±)-4-(3-氯-2-(4-氰基丁基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(40B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{25}H_{26}ClFN_4O_2$ 的计算值:469(M+H);实测值:469。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.17-8.13(m,1H),7.85-7.81(m,1H),7.52-7.50(m,1H),4.67(d,J=3.6Hz,1H),4.06-3.98(m,1H),3.67(s,2H),3.23-3.22(m,2H),2.48-2.43(m,2H),2.35-2.32(m,2H),2.17(s,3H),2.02-1.95(m,2H),1.77-1.65(m,1H),1.51-1.41(m,1H),1.39-1.21(m,5H),0.82-0.75(m,1H)。

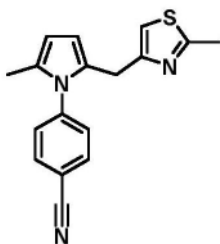
[1350] 实例15B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(41B)

[1351]



[1352] A. 4-(2-(1-羟基丙-2-炔-1-基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

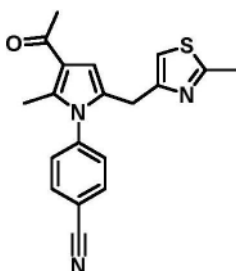
[1353] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中放入4-(2-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(4.0g, 19.0mmol; 来自实例11B)的四氢呋喃(30mL)溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用溴(乙炔基)镁(2.6g, 20.1mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液处理。将所得混合物在0℃搅拌2小时, 然后用氯化铵水溶液(50mL)稀释。用二氯甲烷(3x100mL)萃取含水混合物, 并且用硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩, 制得4.0g (89%) 棕色油状的4-(2-(1-羟基丙-2-炔-1-基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O的计算值: 237(M+H); 实测值: 237。



[1354]

[1355] B. 4-(2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1356] 向100mL圆底烧瓶中放入4-(2-(1-羟基丙-2-炔-1-基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(4.0g, 16.9mmol)的氯苯(50mL)溶液。向溶液中加入乙硫酰胺(1.52g, 20.2mmol)和三氟甲磺酸银(I)(440mg, 1.71mmol)。将所得混合物在130℃下加热3小时。使其冷却至室温后, 将反应混合物真空浓缩, 并且将剩余的物质溶解在二氯甲烷(100mL)中。将所得混合物用水(2x100mL)洗涤, 并且然后将有机相真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷(1:20至1:15)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得3.0g (60%) 黑色油状的4-(2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S的计算值: 294(M+H); 实测值: 294。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.69-7.65 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.03-6.01 (m, 1H), 5.97-5.96 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

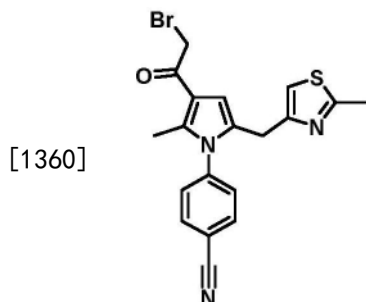


[1357]

[1358] C. 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

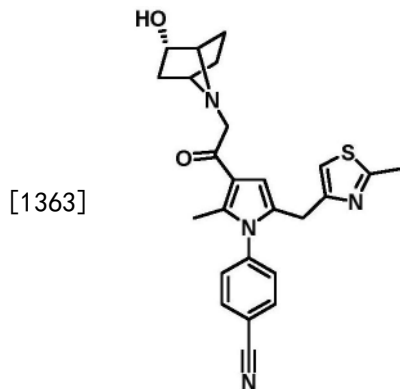
[1359] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.0g, 3.41mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用二乙基氯化铝的甲苯(25%wt, 7.5mL)溶液逐滴滴加处理2分钟。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 并且然后在2分钟内逐滴滴加入乙酰氯(534mg, 6.80mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。将反应混合物加热至室温并且搅拌12小时。反应混合物为冰冷的水(50mL), 并且将所得混合物用二氯甲烷(2x50mL)萃取。用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 并且然后真空浓缩。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化剩余的残余物, 制得0.7g (61%) 黑色油状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-

基) 苜睛。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{19}H_{17}N_3OS$  的计算值: 336 (M+H) ; 实测值: 336。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$ 7.80-7.72 (m, 2H) , 7.30-7.22 (m, 2H) , 6.48 (dd,  $J=3.9, 1.0$ Hz, 2H) , 3.83 (s, 2H) , 2.65 (d,  $J=1.4$ Hz, 3H) , 2.45 (s, 3H) , 2.31 (s, 3H) 。



[1361] D. 4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛

[1362] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛 (150mg, 0.45mmol) 、二异丙基乙胺 (231mg) 和四氢呋喃 (10mL) 的混合物。将混合物冷却至0℃TMSOTf (149mg, 1.50当量) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液。将所得混合物在0℃搅拌30分钟, 并且然后用N-溴琥珀酰亚胺 (96mg, 0.54mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液处理。使反应混合物在0℃搅拌1小时, 然后用冰水 (50mL) 稀释。用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取含水混合物, 并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。真空浓缩有机相制得150mg (81%) 棕色油状的粗制4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛, 其无需进一步纯化即可使用。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{19}H_{16}BrN_3OS$  的计算值: 414 (M+H) ; 实测值: 414。

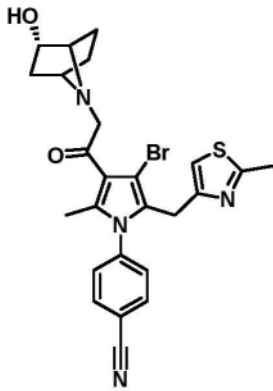


[1364] E. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛 (41B)

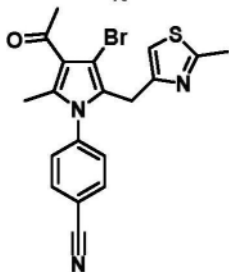
[1365] 向25mL圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛 (150mg, 0.36mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。然后向溶液加入碳酸钾 (150mg, 1.09mmol) 和外消旋 (1S, 2S, 4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐 (65mg, 0.43mmol) 。将所得混合物在室温下搅拌13小时, 然后将其真空浓缩。通过制备型TLC (二氯甲烷/甲醇=9:1) 纯化剩余的残余物, 制得90mg (56%) 浅黄色固体状的 (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛 (41B) 。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $C_{25}H_{26}N_4O_2S$  的计算值: 447 (M+H) ; 实测值: 447。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$ 7.93 (d,  $J=8.3$ Hz, 2H) , 7.43 (d,  $J=8.3$ Hz, 2H) ,

6.66 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.08 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11-1.92 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.34 (s, 1H), 0.94-0.71 (m, 1H)。

[1366] 实例16B. (±)-4-(3-溴-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-2-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (129B)

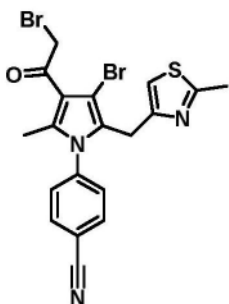


[1367]



[1368] A. 4-(3-乙酰基-4-溴-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1369] 向100mL的圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (360mg, 1.07mmol, 来自实例15B)的二氯甲烷 (10mL) 溶液。向其中加入N-溴代琥珀酰亚胺 (192mg, 1.08mmol), 并且然后将所得混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用水 (10mL) 稀释, 并且然后用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取。用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得270mg (61%) 浅黄色固体状的4-(3-乙酰基-4-溴-2-甲基-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>OS的计算值: 414 (M+H); 实测值: 414。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.25 (s, 2H)。



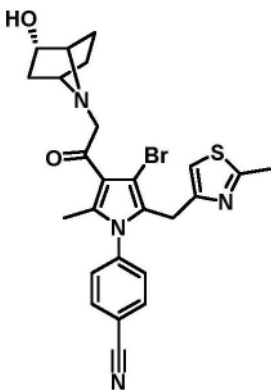
[1370]

[1371] B. 4-(3-溴-4-(2-溴乙酰基)-5-甲基-2-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1372] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的3颈圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-4-溴-2-甲

基-5-(2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(272mg,0.66mmol)、二异丙基乙胺(339mg,2.62mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合物将混合物冷却至0℃,并且然后用三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(292mg,1.31mmol)逐滴滴加处理。将所得混合物在0℃搅拌1小时,并且然后将固体N-溴琥珀酰亚胺(129mg,0.72mmol)加入到烧瓶中。将反应混合物加热至室温并搅拌20分钟,然后用水(10mL)稀释。用乙酸乙酯(3x15mL)萃取含水混合物,并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,制得200mg(62%)浅黄色固体状的4-(3-溴-4-(2-溴乙酰基)-5-甲基-2-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{15}Br_2N_3OS$ 的计算值:493(M+H);实测值:493。

[1373]



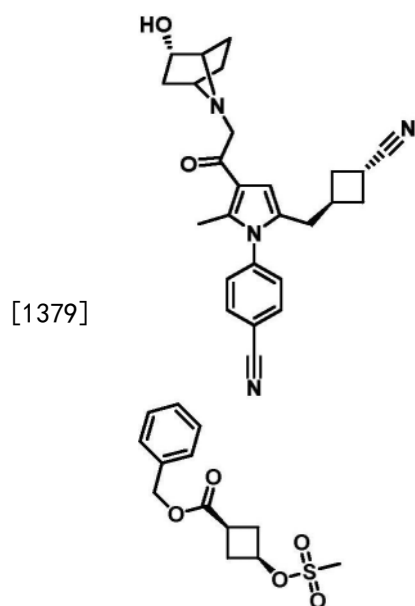
[1374] C. (±)-4-(3-溴-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-2-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(129B)

[1375] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-溴-4-(2-溴乙酰基)-5-甲基-2-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(200mg,0.41mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(224mg,1.62mmol)和外消旋(1S,2S,4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(92mg,0.61mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-X Bridge Shield RP18 OBD柱,5 $\mu$ m,19\*150mm;流动相-水(0.05%三氟乙酸)和乙腈(15%乙腈在8分钟内上升到50%);检测器-UV 254nm。此方法制得23mg(11%)白色固体状的(±)-4-(3-溴-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-2-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(129B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{25}H_{25}BrN_4O_2S$ 的计算值:525(M+H);实测值:525。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.94(d,J=8.4Hz,2H),7.47(d,J=8.4Hz,2H),6.64(s,1H),4.75-4.65(m,1H),4.10-4.02(m,1H),3.82(s,2H),3.75-3.65(m,2H),3.30-3.28(m,2H),2.48(s,3H),2.15(s,3H),2.05-1.94(m,2H),1.80-1.71(m,1H),1.60-1.45(m,1H),1.38-1.32(m,1H),0.81-0.75(m,1H)。

[1376] 使用实例16B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

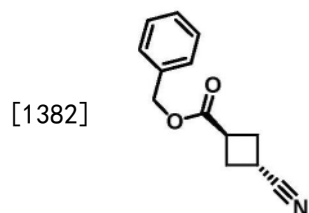
Cpd	数据
128B	(±)-4-(3-氯-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-2-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈
[1377]	质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值: 481 (M+H); 实测值: 481。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CH <sub>3</sub> OH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.80-4.71 (m, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 1H)。

[1378] 实例17B. (±)-4-(5-(((1r,3R)-3-氰基环丁基)甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (45B)



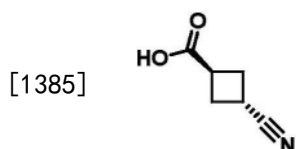
[1380] A. (1s,3s)-3-((甲基磺酰基)氧基)环丁烷-1-羧酸苄酯

[1381] 向100mL的圆底烧瓶中放入(1s,3s)-3-羟基环丁烷羧酸苄酯(5.0g,24.2mmol)、三乙胺(4.9g,48.5mmol)和二氯甲烷(50mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后逐滴加入甲磺酰氯(3.33g,29.1mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。将所得混合物加热至室温并搅拌2小时。用水(100mL)稀释反应混合物,然后用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,制得6.0g(87%)无色油状的(1s,3s)-3-((甲基磺酰基)氧基)环丁烷-1-羧酸苄酯。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.26-7.24(m,5H),5.01(s,2H),4.83-4.80(m,1H),3.05(s,3H),2.84-2.62(m,1H),2.64-2.48(m,2H),2.34-2.18(m,2H)。



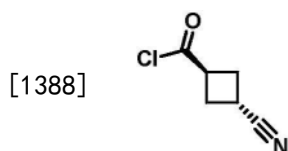
[1383] B. (1r,3r)-3-氰基环丁烷-1-羧酸苄酯

[1384] 向100mL的圆底烧瓶中加入(1*s*, 3*s*)-3-((甲基磺酰基)氧基)环丁烷-1-羧酸苄酯(6.0g, 21.1mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液。然后向溶液中加入氰化钠(2.07g, 42.2mmol)和15-冠-5(464mg)。将反应混合物在80℃加热14小时,并且然后冷却至室温。用FeSO<sub>4</sub>的饱和水溶液稀释反应混合物,并且然后用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,并且用乙酸乙酯/己烷(1:20至1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得2.0g(44%)浅黄色液体状的(1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羧酸苄酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.46-7.27(m, 5H), 5.14(s, 2H), 3.48-3.15(m, 2H), 2.83-2.53(m, 4H)。



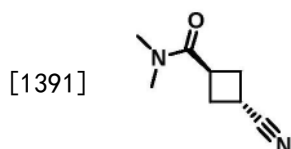
[1386] C. (1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羧酸

[1387] 向100mL的圆底烧瓶中加入(1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羧酸苄酯(2.0g, 9.29mmol)的乙酸乙酯(30mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(300mg)。将所得混合物用氢气鼓泡,并且然后在氢气气氛下,使其在室温搅拌12小时。将固体从反应混合物中滤出,并且将滤液真空浓缩,制得1.0g(86%)无色液体状的(1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羧酸。



[1389] D. (1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羰基氯

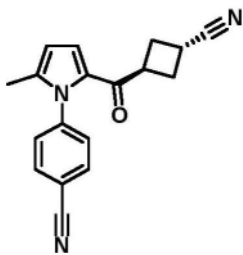
[1390] 向50mL的圆底烧瓶中加入(1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羧酸(1.0g, 7.99mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。向溶液中加入N,N-二甲基甲酰胺(100mg, 1.37mmol)和草酰二氯(2.03g)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后真空浓缩,制得1.0g(87%)棕色油状的(1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羰基氯。



[1392] E. (1*r*, 3*r*)-3-氰基-N,N-二甲基环丁烷-1-甲酰胺

[1393] 向100mL的圆底烧瓶中加入二甲胺(在H<sub>2</sub>O中70%, 5mL)的四氢呋喃(20mL)溶液,然后将其冷却至0℃。然后将二甲胺溶液用(1*r*, 3*r*)-3-氰基环丁烷-1-羰基氯(1.0g, 6.97mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液逐滴滴加处理。将所得混合物加热至室温并搅拌2小时,然后真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷(1:5至1:2)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得0.7g(66%)浅黄色液体状的(1*r*, 3*r*)-3-氰基-N,N-二甲基环丁烷-1-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ3.45-3.34(m, 1H), 3.34-3.23(m, 1H), 2.86(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.57-2.46(m, 2H), 2.45-2.34(m, 2H)。

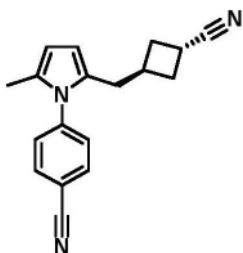
[1394]



[1395] F. 4-(2-((1r,3r)-3-氰基环丁烷-1-羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1396] 向50mL的圆底烧瓶中放入(1r,3r)-3-氰基-N,N-二甲基环丁烷-1-甲酰胺(700mg, 4.60mmol)、三氯化磷(1.06g,6.91mmol)和氯仿(10mL)的混合物。将其冷却至0℃,并且然后向混合物加入纯4-(2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.25g,6.86mmol)。将反应混合物加热至室温,并且然后在70℃加热14小时。冷却至室温后,用碳酸钾(50mL)的饱和水溶液稀释反应混合物。将所得混合物再加热回流3小时,并且然后在冷却至室温后,用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,并用乙酸乙酯/己烷(1:10至1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.0g(75%)淡黄色固体状的4-(2-((1r,3r)-3-氰基环丁烷-1-羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.80-7.76(m,2H), 7.33-7.27(m,2H), 6.92(d,J=4.0Hz,1H), 6.13(d,J=4.0Hz,1H), 3.81-3.71(m,1H), 3.15-3.05(m,1H), 2.72-2.60(m,2H), 2.59-2.48(m,2H), 2.03(s,3H)。

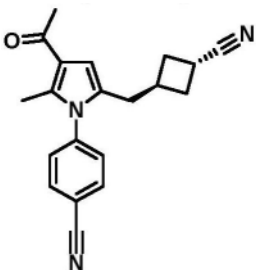
[1397]



[1398] G. 4-(2-(((1r,3r)-3-氰基环丁基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1399] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(2-((1r,3r)-3-氰基环丁烷-1-羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(500mg,1.73mmol)的乙腈(50mL)溶液,然后将其用BH<sub>3</sub>(在THF中1.0M, 14mL)的溶液处理。将所得混合物在50℃加热1小时。冷却至室温后,将反应用冰水(30mL)稀释。将所得混合物真空浓缩,并且通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化剩余的残余物,制得170mg(36%)浅黄色油状的4-(2-(((1r,3r)-3-氰基环丁基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.82-7.78(m,2H), 7.34-7.29(m,2H), 5.95(d,J=3.6Hz,1H), 5.88(d,J=3.2Hz,1H), 3.04-2.96(m,1H), 2.74-2.64(m,1H), 2.51-2.40(m,4H), 2.06-1.96(m,5H)。

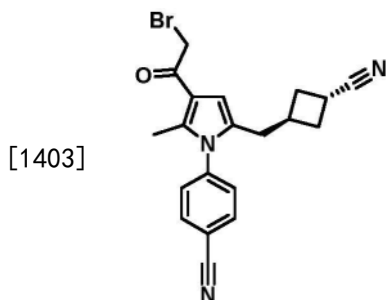
[1400]



[1401] H. 4-(3-乙酰基-5-(((1r,3r)-3-氰基环丁基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

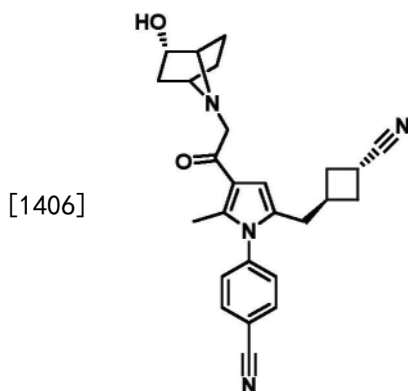
[1402] 向50mL的圆底烧瓶中放入4-(2-(((1r,3r)-3-氰基环丁基)甲基)-5-甲基-1H-吡

咯-1-基) 苜睛 (170mg, 0.62mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用乙酰氯 (145mg, 1.85mmol) 逐滴滴加处理。然后将所得混合物用二乙基氯化铝的甲苯 (1M, 1.37mL) 溶液逐滴滴加处理。将反应混合物加热至室温并搅拌13小时。用冰水 (10mL) 稀释反应混合物, 并且然后用二氯甲烷 (2x20mL) 萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩并且通过制备型TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 纯化剩余的残余物, 制得100mg (51%) 浅黄色油状的4-(3-乙酰基-5-(((1r, 3r)-3-氰基环丁基) 甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苜睛。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ7.95-7.88 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.49-2.46 (d, J=12Hz, 2H), 2.39-2.30 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 2H)。



[1404] I. 4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(((1r, 3r)-3-氰基环丁基) 甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苜睛

[1405] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-(((1r, 3r)-3-氰基环丁基) 甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苜睛 (140mg, 0.44mmol)、二异丙基乙胺 (230mg, 1.78mmol) 和四氢呋喃 (10mL) 的混合物。将混合物冷却至0℃, 并且用TMSOTf (195mg, 0.88mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液分批处理。将反应混合物在0℃搅拌2小时, 并且然后逐滴添加N-溴琥珀酰亚胺 (94mg, 0.53mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液。将所得混合物在0℃搅拌1小时, 并且然后用冰水 (20mL) 稀释。用二氯甲烷 (2x20mL) 萃取含水混合物, 并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩, 制得70mg (40%) 黄色油状的4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(((1r, 3r)-3-氰基环丁基) 甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苜睛。质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值: 396 (M+H); 实测值: 396。

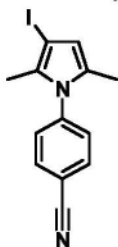
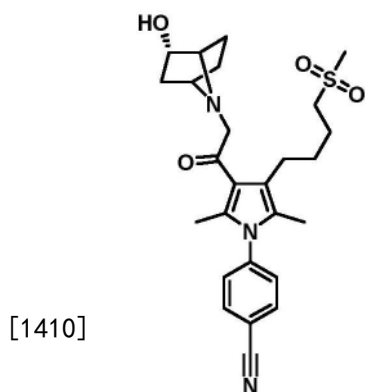


[1407] J. (±)-4-(5-(((1r, 3R)-3-氰基环丁基) 甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基) 乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苜睛 (45B)

[1408] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(((1r, 3r)-3-氰基环丁基) 甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苜睛 (70mg, 0.18mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。向溶液

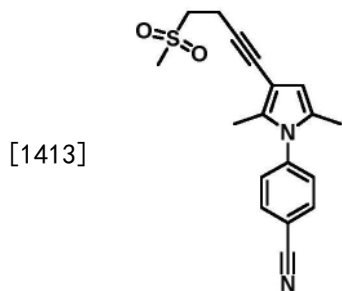
中加入固体碳酸钾(100mg, 0.72mmol)和外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(47mg, 0.31mmol)。将所得混合物在室温搅拌14小时,然后真空浓缩。通过硅胶制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化剩余的残余物,制得57mg (76%)浅黄色固体状的(±)-4-(5-(((1r, 3R)-3-氰基环丁基)甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(45B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{26}H_{28}N_4O_2$ 的计算值: 492 (M+H); 实测值: 492。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.05 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.68 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.26-3.25 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 1H)。

[1409] 实例18B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(19B)



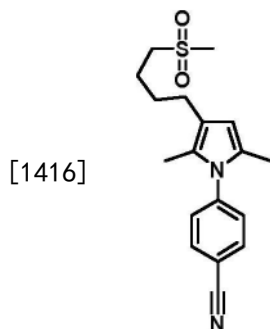
[1411] A. 4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1412] 向250mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(4.0g, 20.38mmol)的乙腈(100mL)溶液。将溶液冷却至0℃,然后在10分钟内分批加入NIS(4.82g, 21.42mmol)。将所得混合物加热至室温并搅拌30分钟,然后将其用亚硫酸钠水溶液(150mL)稀释。用乙酸乙酯(2x200mL)萃取所得混合物,并且用盐水(2x200mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥并真空浓缩,制得6.2g (94%)黄色固体状的4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.05-7.98 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。



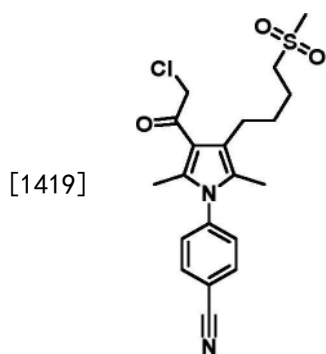
[1414] B. 4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1415] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(2.0g, 6.21mmol)的乙腈(40mL)溶液。向溶液中加入四(三苯基膦)钨(0)(693mg, 0.60mmol)、碘化铜(I)(114mg, 0.60mmol)、三乙胺(20mL)和4-(甲基磺酰基)丁-1-炔(1.58g, 12.0mmol)。将所得混合物在80℃加热3小时,然后冷却至室温。用水(300mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。用盐水(2x300mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用石油醚/乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得320mg(16%)黄色油状的4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{18}H_{18}N_2O_2S$ 的计算值:327(M+H);实测值:327。



[1417] C. 4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1418] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)丁-1-炔-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(315mg, 0.97mmol)的乙酸乙酯(10mL)溶液。向溶液中加入碳载钨(32mg)。将反应混合物用氢气冲洗,并且然后在氢气气氛下,使其在室温搅拌6小时。然后将固体从反应混合物中滤出,并且将滤液真空浓缩,制得280mg(88%)黄色油状的4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{18}H_{18}N_2O_2S$ 的计算值:331(M+H);实测值:331。

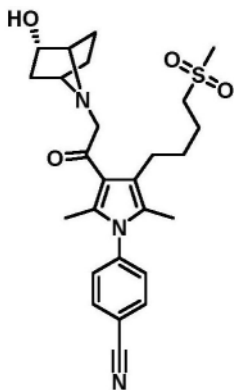


[1420] D. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1421] 向50mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-3-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(280mg, 0.85mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液。向溶液中加入二乙基氯化铝(25%wt在甲苯中, 2.54mL)和2-氯乙酰氯(287mg, 2.54mmol)的溶液。将所得混合物在室温搅拌3小时,然后用碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取混合物,并用盐水(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥并真空浓缩,制得350mg(粗制)黄色油状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。

睛。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$ 的计算值:407(M+H);实测值:407。

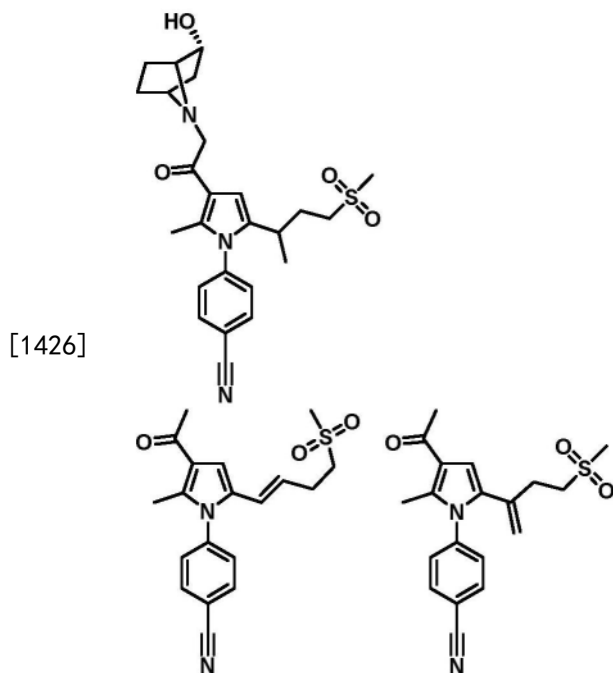
[1422]



[1423] E. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(19B)

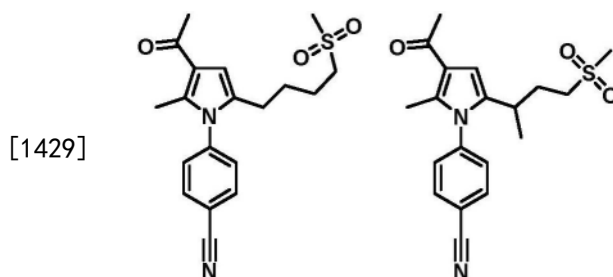
[1424] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg,0.37mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(153mg,1.11mmol)和(±)-(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(55mg,0.37mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后将其过滤。通过制备型HPLC在以下条件纯化滤液:柱-Xbridge Phenyl OBD柱,5 $\mu$ m,19\*150mm;流动相-含0.5% $NH_4HCO_3$ 的水和乙腈(40.0%乙腈在8分钟内上升到60.0%);检测器-UV 254/220nm。此方法制得25mg(14%)浅黄色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-4-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(19B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{26}H_{33}N_3O_4S$ 的计算值:484(M+H);实测值:484。 $^1H$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.06(d,J=8.7Hz,2H),7.54(d,J=8.7Hz,2H),4.67(d,J=3.6Hz,1H),4.03-4.00(m,1H),3.45(s,2H),3.28(brs,2H),3.14-3.12(m,2H),2.95(s,3H),2.64(t,J=7.5Hz,2H),2.22(s,3H),2.02-1.95(m,2H),1.86(s,3H),1.75-1.67(m,3H),1.55-1.45(m,3H),1.38-1.24(m,1H),0.75-0.71(m,1H)。

[1425] 实例19B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(11B)



[1427] A. (E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈和4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1428] 向20mL密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.18g, 3.37mmol)、4-甲磺酰基丁-1-烯(905mg, 6.74mmol)、二异丙基乙胺(1.31g, 10.1mmol)、乙酸钯(II)(76mg, 0.34mmol)、三邻甲苯基膦(205mg, 0.67mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)的混合物。将反应混合物在80℃加热1小时,然后冷却至室温。将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并且将固体从混合物中滤出。将滤液用水(3x50mL)洗涤,用硫酸钠使其干燥,并且真空浓缩。用乙酸乙酯:石油醚(3:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得885mg(74%)无色油状的(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈和4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈的混合物。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ 的计算值:357(M+H);实测值:357。



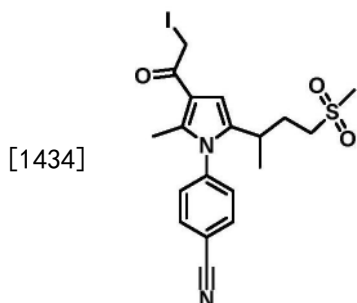
[1430] B. 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈和4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1431] 向100mL的圆底烧瓶中加入(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈和4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.25g, 3.51mmol)的乙酸乙酯(20mL)的混合物。将碳载钯(400mg)加入烧瓶,并且将所得混合物用氢气鼓泡。在氢气气氛下,将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并且将固体从混合物中滤出。将滤液真空浓缩,

并用乙酸乙酯/石油醚(2:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得83mg(7%)灰白色固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈和110mg灰白色固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。

[1432] 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈的分析数据:质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ 的计算值:359(M+H);实测值:359。 $^1H$  NMR(300MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7.85(d, $J=8.4$ Hz,2H),7.34(d, $J=8.4$ Hz,2H),6.38(s,1H),4.18-4.09(m,1H),2.97-2.92(m,2H),2.88(s,3H),2.43(s,3H),2.38-2.34(m,2H),2.29(s,3H),1.87-1.77(m,2H),1.68-1.58(m,3H)。

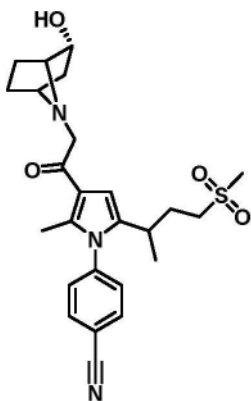
[1433] 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈的分析数据:质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ 的计算值:359(M+H);实测值:359。 $^1H$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.07(d, $J=8.4$ Hz,2H),7.60(d, $J=8.4$ Hz,2H),6.55(s,1H),3.04-2.96(m,2H),2.90(s,3H),2.38-2.30(m,5H),2.21(s,3H),1.66-1.44(m,4H)。



[1435] C.4-(3-(2-碘乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1436] 向50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(106mg,0.30mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。将溶液冷却至 $-20^{\circ}C$ ,并且然后用二异丙基乙胺(152mg,1.18mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(132mg,1.00mmol)处理。将所得混合物在 $-20^{\circ}C$ 搅拌1小时,并且然后将固体N-碘琥珀酰亚胺(71mg,0.32mmol)加入到烧瓶中。将反应混合物在 $-20^{\circ}C$ 搅拌10分钟,然后用水(10mL)稀释。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取反应混合物,并用硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得79mg(55%)淡黄色固体状的4-(3-(2-碘乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$ 的计算值:485(M+H);实测值:485。

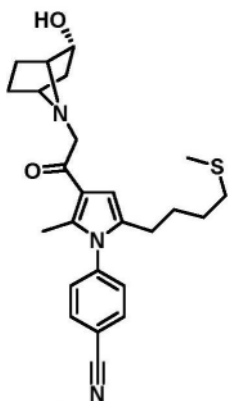
[1437]



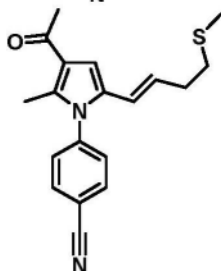
[1438] D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (11B)

[1439] 向100mL的圆底烧瓶中加入4-(3-(2-碘乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (80mg, 0.22mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液。向溶液中加入外消旋 (1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇 (50mg, 0.44mmol) 和碳酸钾 (118mg, 0.86mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中滤出固体,并在以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱-XBridge Prep C18 OBD柱, 5 $\mu$ m, 19\*150mm;流动相-含0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水和乙腈 (20%乙腈在8分钟内上升到70%);检测器-UV 254/220nm。此方法制得20mg (19%) 灰白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (11B) 的非对映异构体混合物。质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S的计算值:470 (M+H);实测值:470。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 6H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 2H), 0.80-0.76 (m, 1H)。

[1440] 实例20B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (37B)

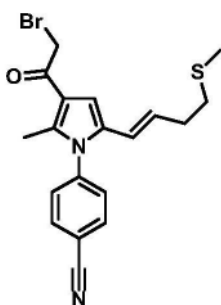


[1441]



[1442] A. (E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1443] 向维持在氮气气氛下的20mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-溴-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(2.00g, 6.60mmol)和丁-3-烯-1-基(甲基)硫烷(1.34g, 13.1mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)混合物。向混合物中加入P(o-Tol)<sub>3</sub>(800mg, 2.63mol)、二异丙基乙胺(2.50g, 19.38mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(300mg, 1.34mol)。将系统在微波反应器中在160℃加热2小时。冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩,并用乙酸乙酯/己烷(1:15)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物。通过制备型HPLC在以下条件纯化柱色谱法后得到的物质: IntelFlash-1柱-C18;流动相-CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=0/100在30分钟内增至CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=90/10;检测器-UV 254nm。此方法制得600mg(28%)浅黄色油状的(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS的计算值:325(M+H);实测值:325。

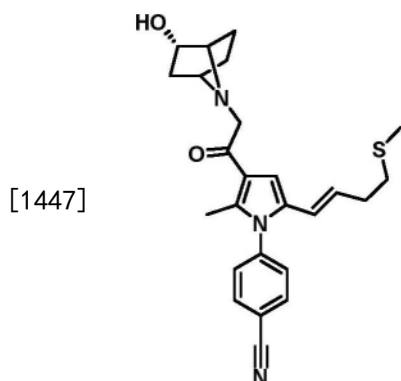


[1444]

[1445] B. (E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

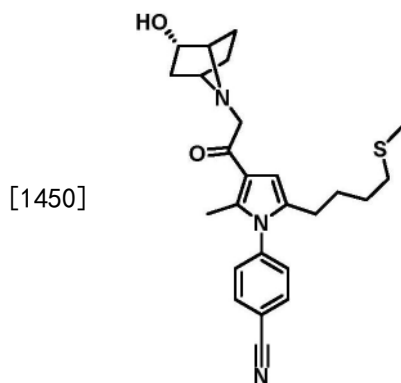
[1446] 向维持在氮气气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg, 0.46mmol)的THF(20mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后加入二异丙基乙胺(179mg, 1.39mmol)和TMSOTf(154mg, 0.693mmol)。将所得混合物在0℃搅拌1小时。然后将NBS(90mg, 0.51mmol)的THF(2mL)溶液加入到反应混合物。将所得混合物在0℃搅拌5分钟,然后用冰冷的水(50mL)稀释。用二氯甲

烷(2x30mL)萃取混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物并浓缩至干。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化剩余的残余物,制得70mg(38%)黄色油状的(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{19}N_2OS$ 的计算值:403(M+H);实测值:403。



[1448] C. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((E)-4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1449] 向25mL的圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(120mg,0.30mmol)和(±)-(2R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(68mg,0.60mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的混合物。向混合物中加入碳酸钾(124mg,0.90mmol),并且将所得异质混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:IntelFlash-2柱C18;流动相- $CH_3CN:H_2O=0:100$ 在30分钟内增至 $CH_3CN:H_2O=90:10$ ;检测器-UV 254nm。此方法制得100mg(77%)无色油状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((E)-4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{25}H_{29}N_3O_2S$ 的计算值:436(M+H);实测值:436。

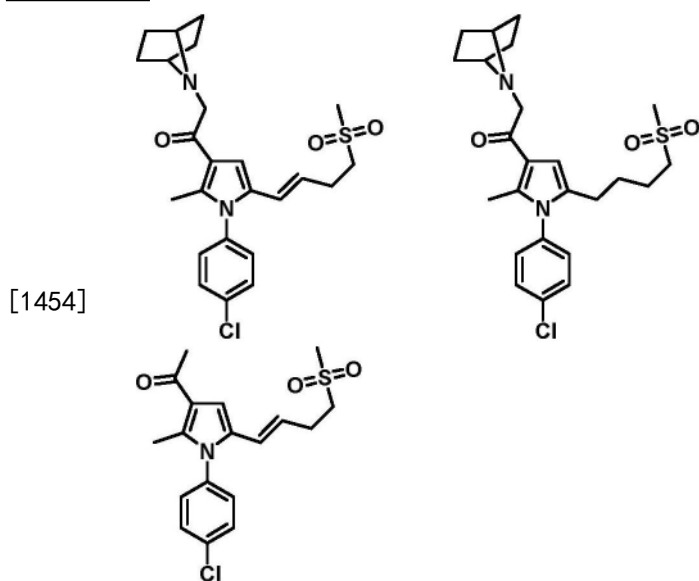


[1451] D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(37B)

[1452] 向100mL的圆底烧瓶中放入(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((E)-4-(甲硫基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(100mg,0.23mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(100mg)。将混合物用氢气吹扫,并且使所得混合物在室温搅拌3天。将反应混合物过滤,并且将滤液真空浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化剩余的残余物,并且然后通过制备型HPLC在以下条件进一步纯化:柱-C18;流动相,含0.05% $NH_4HCO_3$ 的水、0.1% $NH_4OH$ 和 $CH_3CN$ (10% $CH_3CN$ 在30分钟内

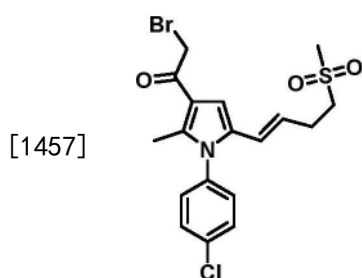
上升到90%);检测器-UV 254nm。此方法制得16mg (16%) 白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲磺基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(37B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{25}H_{31}N_3O_2S$ 的计算值:438(M+H);实测值:438。 $^1H$ -NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.97(d,J=6.8Hz,2H),7.51(d,J=6.8Hz,2H),6.50(s,1H),4.33-4.42(m,1H),3.75-3.92(m,1H),3.42-3.63(m,2H),3.31(s,2H),2.35-2.45(m,4H),2.30(s,4H),2.15-2.32(m,2H),2.01(s,3H),1.82-2.01(m,1H),1.62-1.71(m,1H),1.42-1.59(m,5H),0.91-1.13(m,1H)。

[1453] 实例21B和22B.2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(18B)和(E)-2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(34B)



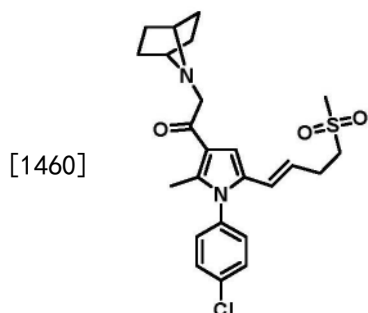
[1455] A. (E)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[1456] 向维持在氮气惰性气氛下的5mL的密封管中放入1-(5-溴-1-(4-氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(400mg,1.28mmol)、4-甲磺酰基丁-1-烯(343mg,2.56mmol)、二异丙基乙胺(0.5mL)和乙酸钨(II)(60mg,0.27mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL)的混合物。向烧瓶中加入P(o-Tol)<sub>3</sub>(160mg,0.53mmol),并且将所得混合物在160℃下2小时。在冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩,并且通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:2)纯化剩余的残余物,制得190mg(41%)黄色油状的(E)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{18}H_{20}ClNO_3S$ 的计算值:366(M+H);实测值:366。



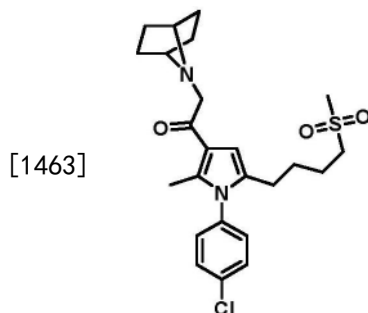
[1458] B. (E)-2-溴-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[1459] 向50mL的3颈圆底烧瓶中放入(E)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(200mg, 0.55mmol)、二异丙基乙胺(1mL, 5.74mmol)、三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(0.5mL, 2.76mmol)和四氢呋喃(15mL)溶液。将所得混合物冷却至0℃并且搅拌0.5小时。然后将反应混合物用NBS(195mg, 1.10mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液处理。将混合物在0℃搅拌1小时,然后用冷水(50mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取,并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。真空浓缩有机相制得200mg棕色油状的粗制(E)-2-溴-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮。该粗制残余物不经进一步纯化,直接用于下一步。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{18}H_{19}BrClNO_3S$ 的计算值:444(M+H);实测值:444。



[1461] C. (E)-2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(34B)

[1462] 向25mL的圆底烧瓶中放入(E)-2-溴-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(100mg, 0.22mmol)、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷(60mg, 0.62mmol)、 $K_2CO_3$ (120mg, 0.86mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4mL)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后将固体从混合物中滤出。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-C18;流动相,甲醇/ $H_2O$ =0:100在20分钟内增至甲醇/ $H_2O$ =90:10;检测器-UV 254nm。此方法制得100mg的(E)-2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(34B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$ 的计算值:461(M+H);实测值:461。 $^1H$ -NMR(300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ 7.62-7.65(m, 2H), 7.35(d,  $J=8.7$ Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 5.72-5.75(m, 1H), 5.48-5.54(m, 2H), 3.56(s, 2H), 3.30-3.32(m, 2H), 3.25-3.27(m, 2H), 3.01(s, 3H), 2.73-2.80(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.67-1.69(m, 4H), 1.23-1.25(m, 4H)。

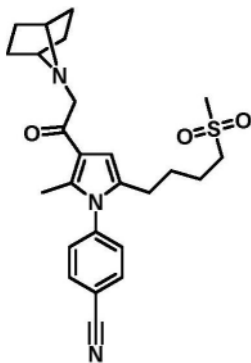


[1464] D. 2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺

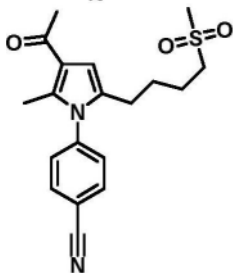
酰基)丁基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(18B)

[1465] 向50mL的圆底烧瓶中放入(E)-2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(34B)(200mg, 0.43mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液,然后向其中加入碳载钯(50mg)。将混合物用氢气吹扫,并且使混合物在室温搅拌12小时。从反应混合物中滤出固体,并真空浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱(Waters)-X Bridge C18,19\*150mm,5 $\mu$ m;流动相A-含0.5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水,流动相B-ACN;流速-20mL/min;梯度-在10分钟内35%B至65%B;检测器-UV 254nm。此方法制得12mg(6%)灰白色固体状的2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(1-(4-氯苯基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(18B)。质谱(LCMS, ESI pos.):C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>C1N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的计算值:463(M+H);实测值:463。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  7.62-7.64(m, 2H), 7.31-7.39(m, 2H), 6.77(s, 0.3H), 6.49(s, 0.7H), 3.51(s, 2H), 3.33-3.34(m, 4H), 3.00-3.02(m, 2H), 2.90(s, 3H), 2.28-2.32(m, 2H), 2.21(s, 3H), 1.49-1.67(m, 8H), 1.23-1.25(m, 4H)。

[1466] 实例23B.4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(30B)



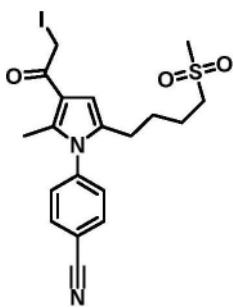
[1467]



[1468] A.4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1469] 向100mL的圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.25g, 3.51mmol;通过类似于实例19B中所述的方法制备)、乙酸乙酯(20mL)和碳载钯(400mg)的混合物。用氢气吹扫,并且使所得混合物在室温搅拌过夜。然后用乙酸乙酯(50mL)稀释反应混合物并且过滤以去除固体。将滤液真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(2:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得83mg(7%)灰白色固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的计算值:359(M+H);实测值:359。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  8.07(d, 2H, J=8.4Hz), 7.60(d, 2H, J=8.4Hz), 6.55(s, 1H), 3.04-2.96(m, 2H), 2.90(s, 3H), 2.38-2.30(m, 5H), 2.21(s, 3H), 1.66-1.44(m, 4H)。

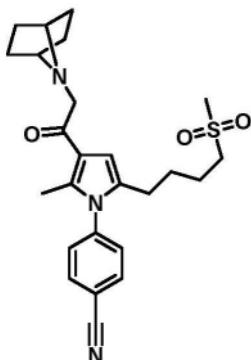
[1470]



[1471] B. 4-(3-(2-碘乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1472] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(83mg, 0.23mmol)的四氢呋喃(4mL)溶液。向溶液中加入TMSOTf(103mg, 0.46mmol)和二异丙基乙胺(120mg, 0.93mmol)。将所得混合物在-16℃搅拌1小时,并且然后加入N-碘琥珀酰亚胺(66mg, 0.30mmol)。将所得混合物在-16℃搅拌1小时,然后用水(10mL)稀释。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取含水混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(3:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得80mg(71%)淡黄色固体状的4-(3-(2-碘乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{21}IN_2O_3S$ 的计算值:485(M+H);实测值:485。

[1473]



[1474] C. 4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(30B)

[1475] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-碘乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(83mg, 0.17mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(118mg, 0.86mmol)和7-氮杂双环[2.2.1]庚烷(50mg, 0.51mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中过滤出不溶物质,并且将滤液真空浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化剩余的残余物:柱-XBridge C18 OBD Prep柱, 5 $\mu$ m, 19mm X 150mm;流动相-含0.5%  $NH_4HCO_3$ 的水和ACN(15.0% ACN在6分钟内上升到45.0%);检测器-UV 254nm。此方法制得49mg(62%)灰白色固体状的4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(30B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{25}H_{31}N_3O_3S$ 的计算值:454(M+H);实测值:454。 $^1H$ -NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ 8.07(d, 2H, J=8.4Hz), 7.60(d, 2H, J=8.4Hz), 6.54(s, 1H), 3.53(s, 2H), 3.35-3.33(m, 2H), 3.02-3.00(m, 2H), 2.90(s, 3H), 2.34-2.31(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.63-1.57(m, 6H), 1.52-1.48(m, 2H), 1.27-1.25(m, 4H)。

[1476] 使用实例19B至23B中的方法,以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,

制备了以下代表本发明的化合物:

[1477]

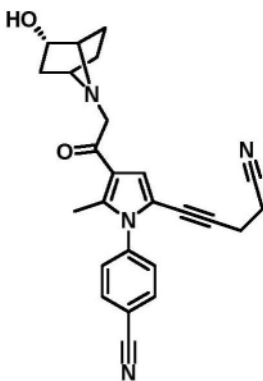
Cpd	数据
4B	<p><b>(±)-4-(5-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-氟基环丁基)甲基)-3-(2-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 429 (M+H); 实测值: 429。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.80-0.77 (m, 1H)。</p>
7B	<p><b>4-(3-(2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 484 (M+H); 实测值: 484。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, 2H, <i>J</i>= 8.4 Hz), 7.59 (d, 2H, <i>J</i>= 8.4 Hz), 6.57 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.82 (brs, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.13 (brs, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.34-2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.82-1.81 (m, 2H), 1.64-4.56 (m, 6H)。</p>

[1478]

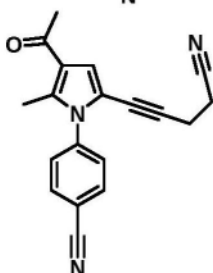
Cpd	数据
8B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 470 (M+H); 实测值: 470。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, 2H, <i>J</i>= 8.4 Hz), 7.59 (d, 2H, <i>J</i>= 8.4 Hz), 6.52 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, <i>J</i>= 4.0 Hz), 4.05 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.03-3.02 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 1H)。</p>
26B	<p><b>(<i>Z</i>)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 的计算值: 452 (M+H); 实测值: 452。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, 2H, <i>J</i>= 8.4 Hz), 7.55 (d, 2H, <i>J</i>= 8.4 Hz), 6.96 (s, 1H), 5.72-5.69 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67-1.66 (m, 4H), 1.23-1.22 (m, 4H)。</p>
29B	<p><b>(±)-5-(1-(4-氯苯基)-4-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1<i>H</i>-吡咯-2-基)戊腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 426 (M+H); 实测值: 426。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.63 (d, <i>J</i>= 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i>= 8.7 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.87-4.63 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 5H), 1.39-1.36 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H)。</p>

Cpd	数据
31B	<p><b>5-(4-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1-(4-氯苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-基)戊烯腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 410 (M+H); 实测值: 410。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.65-7.60 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.68-1.65 (m, 4H), 1.48-1.46 (m, 4H), 1.24-1.18 (m, 4H)。</p>
[1479] 35B	<p><b>(E)-4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(甲基磺酰基)丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 的计算值: 452 (M+H); 实测值: 452。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.54 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 5.84 (d, 1H, <i>J</i> = 16.0 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.67-1.66 (m, 4H), 1.25-1.23 (m, 4H)。</p>
38B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(5-(甲硫基)戊基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 的计算值: 452 (M+H); 实测值: 452。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), δ 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.99-2.03 (m, 5H), 1.76-1.94 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 1H), 1.15-1.49 (m, 7H), 0.75-0.81 (m, 1H)。</p>

[1480] 实例24B. (±)-4-(5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-3-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (10B)

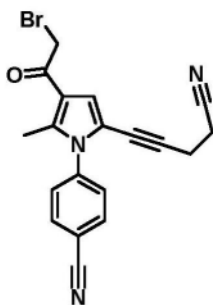


[1481]



[1482] A. 4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1483] 向维持在氮气气氛下的250mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(5.00g, 14.3mmol)、戊-4-炔腈(1.7g, 21.5mmol)、碘化铜(I)(135mg, 0.71mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500mg, 0.71mmol)和四氢呋喃(100mL)的混合物。向混合物中加入三乙胺(14.2g, 140mmol), 并且将所得混合物在60℃加热过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水(300mL)稀释, 并且然后用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。用盐水(2x50mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠使其干燥, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得3.78g(88%)棕色固体状的4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O的计算值: 302(M+H); 实测值: 302。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.85-7.82(m, 2H), 7.45-7.43(m, 2H), 6.88(s, 1H), 2.63-2.60(m, 2H), 2.48-2.45(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

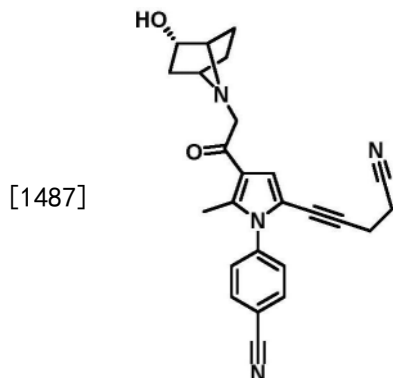


[1484]

[1485] B. 4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1486] 向维持在氮气气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(300mg, 1.00mmol)、二异丙基乙胺(516mg, 3.99mmol)和四氢呋喃(25mL)的混合物。然后将混合物冷却至0℃并且用TMSOTf(450mg, 2.02mmol)逐滴滴加处理。将所得混合物在0℃搅拌1小时, 并且然后加入NBS(190mg, 1.07mmol)。将反应混合物搅拌10分钟, 然后用水(10mL)稀释。用乙酸乙酯(2x30mL)萃取含水混合物, 用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:2),

通过制备型TLC纯化剩余的残余物,制得50mg (13%)黄色固体状的4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{19}H_{14}BrN_3O$ 的计算值:380(M+H);实测值:380。



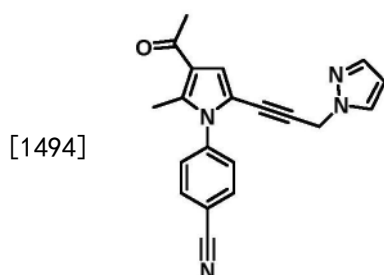
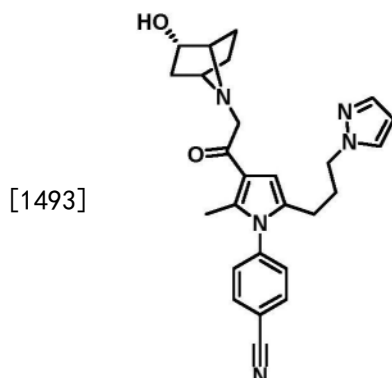
[1488] C. (±)-4-(5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(10B)

[1489] 向维持在氮气气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(200mg,0.53mmol)、(±)-(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(298mg,1.99mmol)、碳酸钾(460mg,3.33mmol)和四氢呋喃(25mL)的混合物。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水(30mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取含水混合物,并且用盐水(2x25mL)洗涤混合有机层,用 $Na_2SO_4$ 使其干燥并减压浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化剩余的残余物:柱-XBridge BEH130 Prep C18 OBD柱,19\*150mm 5 $\mu$ m;流动相A:含0.05% $NH_4HCO_3$ 的水,流动相B:ACN,梯度-30%B在7分钟内上升到65%B;检测器-UV 254nm。此方法制得29mg (13%)白色固体状的(±)-4-(5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(10B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{25}H_{24}N_4O_2$ 的计算值:413(M+H);实测值:413。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.02-8.01(m,2H),7.63-7.61(m,2H),7.11(s,1H),4.66(s,1H),4.03-4.00(m,1H),3.55(s,2H),3.23-3.20(m,2H),2.61-2.56(m,4H),2.31(s,3H),1.98-1.95(m,2H),1.73-1.71(m,1H),1.52-1.48(m,1H),1.32-1.27(m,1H),0.78-0.74(m,1H)。

[1490] 使用实例24B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

Cpd	数据
[1491] 3B	<p><b>4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O 的计算值: 397 (M+H); 实测值: 397. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.66-1.64 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 4H)。</p>
21B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>r</i>,3<i>r</i>,5<i>r</i>,7<i>r</i>)-2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)乙酰基)-5-(4-氰基丁-1-炔-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 439 (M+H); 实测值: 439. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.16-3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 4H)。</p>

[1492] 实例25B. (±)-4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙基)-3-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (24B)

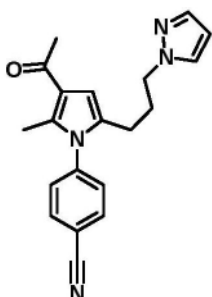


[1495] A. 4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1496] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (350mg, 1.00mmol) 和1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡唑 (159mg, 1.50mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 的混合物。向混合物中加入三乙胺 (1.01g, 9.98mmol)、CuI (10mg, 0.05mmol) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35mg, 0.05mmol)。将所得产物在60°C加热过夜。冷却至室温后,将混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释,并且将混合物用盐水 (3x50mL) 洗涤。然后用无水硫酸钠干燥有机相

并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5-1:4)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得140mg(43%)的4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{20}H_{16}N_4O$ 的计算值:329(M+H);实测值:329。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.57(d,J=2.0Hz,1H),7.45(d,J=1.2Hz,1H),7.16(s,1H),6.25-6.24(m,1H),5.12(s,2H),2.44(s,3H),2.42(s,3H)。

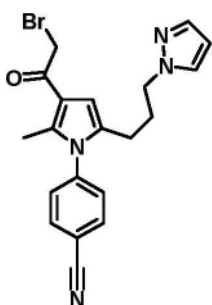
[1497]



[1498] B.4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙基)-3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1499] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙-1-炔-1-基)-3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(300mg,0.91mmol)的乙酸乙酯(40mL)溶液。将固体碳载钯(60mg)加入烧瓶。将所得混合物用氢气吹扫,并且然后保持在稳定的氢气气氛中。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后过滤。将滤液真空浓缩,制得290mg(95%)黄色固体状的4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙基)-3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{20}H_{20}N_4O$ 的计算值:333(M+H);实测值:333。

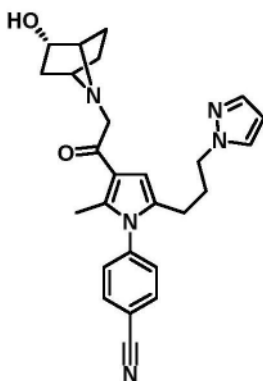
[1500]



[1501] C.4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙基)-3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1502] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙基)-3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(310mg,0.93mmol)和二异丙基乙胺(361mg,2.79mmol)的四氢呋喃(10mL)混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后用TMSOTf(415mg,1.87mmol)逐滴滴加处理。将溶液在0℃搅拌1小时,并且然后逐逐滴滴加入NBS(199mg,1.12mmol)的THF溶液。将所得混合物加热至室温并搅拌1小时,然后用盐水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2x150mL)萃取两相混合物,并且用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用硫酸钠使其干燥,并且真空浓缩。用石油醚/乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得250mg(65%)黄色固体状的4-(5-(3-(1H-吡唑-1-基)丙基)-3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{20}H_{19}BrN_4O$ 的计算值:411(M+H);实测值:411。

[1503]

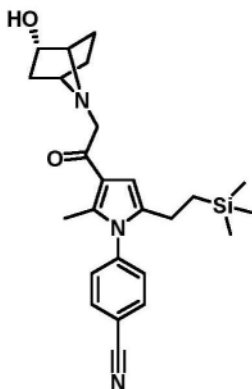


[1504] D. (±) - 4 - (5 - (3 - (1H-吡唑 - 1 - 基) 丙基) - 3 - (2 - ((2R) - 2 - 羟基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 基) 乙酰基) - 2 - 甲基 - 1H-吡咯 - 1 - 基) 苄腈 (24B)

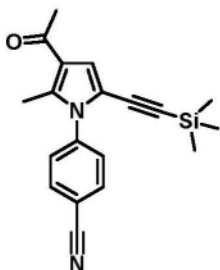
[1505] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入4 - (5 - (3 - (1H-吡唑 - 1 - 基) 丙基) - 3 - (2 - 溴乙酰基) - 2 - 甲基 - 1H-吡咯 - 1 - 基) 苄腈 (250mg, 0.61mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。向其中加入固体碳酸钾 (252mg, 1.82mmol) 和 (±) - (1S, 2S, 4R) - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚 - 2 - 醇 (137mg, 0.91mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后过滤。将滤液真空浓缩并且通过制备型HPLC在以下条件纯化剩余的粗制产物: 柱 - XBridge C18 OBD Prep柱, 19mm X 250mm; 流动相 - 流动相A: 含0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水, 流动相B: 乙腈; 流速 - 25mL/min; 梯度 - 在8分钟内35% B至40% B; 检测器 - 254nm。此方法制得148mg (55%) 浅黄色固体状的 (±) - 4 - (5 - (3 - (1H-吡唑 - 1 - 基) 丙基) - 3 - (2 - ((2R) - 2 - 羟基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 基) 乙酰基) - 2 - 甲基 - 1H-吡咯 - 1 - 基) 苄腈 (24B)。质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 444 (M+H); 实测值: 444。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.16-6.15 (m, 1H), 4.65 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 5H), 2.00-1.70 (m, 5H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 1H), 0.82-0.70 (m, 1H)。

[1506] 实例26B. (±) - 4 - (3 - (2 - ((2R) - 2 - 羟基 - 7 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚烷 - 7 - 基) 乙酰基) - 2 - 甲基 - 5 - (2 - (三甲基甲硅烷基) 乙基) - 1H-吡咯 - 1 - 基) 苄腈 (50B)

[1507]



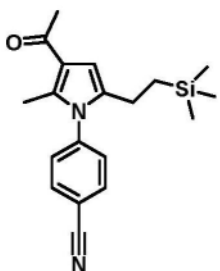
[1508]



[1509] A. 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1510] 向维持在氮气惰性气氛下的20mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.05g, 3.00mmol)、三乙胺(3.03g, 30.0mmol)、乙炔基三甲基硅烷(588mg, 6.00mmol)、碘化铜(I)(114mg, 0.60mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(843mg, 1.20mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合物。将所得混合物在60℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用盐水稀释,并且然后用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。用盐水(2x40mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得945mg(99%)黄色固体状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si的计算值:321(M+H); 实测值:321。

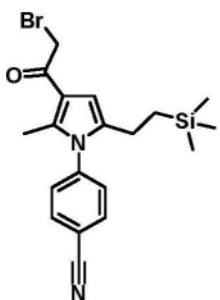
[1511]



[1512] B. 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

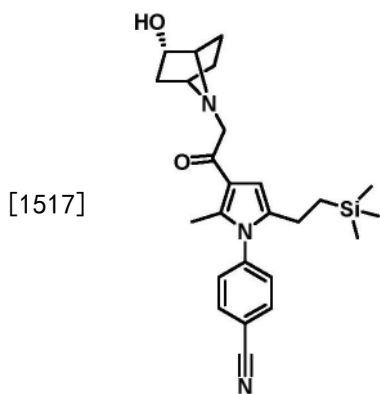
[1513] 向30mL的压力釜式反应器中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(302mg, 0.94mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(60mg),并将所得混合物用氢气鼓泡。用氢气将反应器加压至5atm,并且在室温搅拌5小时。排空反应器后,将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并且然后过滤。将滤液真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得280mg(92%)黄色油状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si的计算值:325(M+H); 实测值:325。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.85-7.82(m, 2H), 7.35-7.32(m, 2H), 6.37(s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.29-2.26(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H), 0.01(s, 9H)。

[1514]



[1515] C. 4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1516] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(172mg, 0.53mmol)、二异丙基乙胺(206mg, 1.59mmol)和四氢呋喃(8mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后用三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(236mg, 1.06mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌1.5小时,并且然后逐滴加入N-溴琥珀酰亚胺(142mg, 0.80mmol)的溶液。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后用盐水稀释。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取含水混合物,并用硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机层真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得340mg(半粗制)黄色油状的4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{23}BrN_2OSi$ 的计算值:403(M+H); 实测值:403。



[1518] D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(50B)

[1519] 向50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(340mg, 0.84mmol)、外消旋(1R, 2R, 5S)-5-氨基-2-氯环己烷-1-醇(189mg, 1.26mmol)、碳酸钾(232mg, 1.68mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(8mL)的混合物。将反应混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-X Bridge C18 OBD Prep柱, 19mm X 250mm;流动相-水(10mmol/L  $NH_4HCO_3$ )和乙腈(55%乙腈在8分钟内上升到70%);检测器-UV 254/220nm。此方法制得130mg(35%)白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(50B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{25}H_{33}N_3O_2Si$ 的计算值:436(M+H); 实测值:436。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.25(d, J=8.4Hz, 2H), 7.75(d, J=8.4Hz, 2H), 6.67(s, 1H), 4.83(d, J=4.0Hz, 1H), 4.22-4.18(m, 1H), 3.71(s, 2H), 3.45-3.41(m, 2H), 2.47-2.43(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.16-2.11(m, 2H), 1.91-1.90(m, 1H), 1.50-1.47(m, 1H), 1.35-1.27(m, 1H), 0.95-0.92(m, 1H), 0.61-0.50(m, 2H), 0.00(s, 9H)。

[1520] 使用实例25B和26B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

[1521]

Cpd	数据
2B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(3-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)丙基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 462 (M+H); 实测值: 462。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.61 (brs, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 5H), 2.01-1.99 (m, 3H), 1.78 (brs, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 10H), 1.14-1.13 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 2H)。</p>
12B	<p><b>(<i>rel</i>)-4-(3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 422 (M+H); 实测值: 422。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.04 (d, <i>J</i>= 8.4Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 4H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.52-1.31 (m, 7H), 0.80-0.75 (m, 1H)。在 Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5 x 25 cm, 5 μm 柱上使用己烷和 0.1% 二乙胺/乙醇 (1:1) 流动相的保留时间: 1.6 分钟 (第一峰)。</p>

[1522]

Cpd	数据
13B	<p><b>(rel)-4-(3-(2-((1S,2S,4R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-(4-甲氧基丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 422 (M+H); 实测值: 422。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 5H), 1.03-0.95 (m, 1H)。</p> <p>在 Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5 x 25 cm, 5 μm 柱上使用己烷和 0.1% 二乙胺/乙醇 (1:1) 流动相的保留时间: 2.4 分钟 (第二峰)。</p>
14B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1S,2S,4R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)丁基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 476 (M+H); 实测值: 476。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.25-3.18 (m, 4H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97-1.96 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 3H), 1.31-1.29 (m, 4H), 1.17-1.15 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 4H), 0.80-0.75 (m, 1H)。</p>
22B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(3-(氧杂环丁烷-3-基)丙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 434 (M+H); 实测值: 434。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.67 (brs, 1H), 4.56-4.52 (m, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.27 (brs, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 3H), 1.30-1.23 (m, 3H), 0.80-0.76 (m, 1H)。</p>

[1523]

Cpd	数据
23B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(4-(氧杂环丁烷-3-基)丁基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 448 (M+H); 实测值: 448。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, 2H, <i>J</i>= 8.1 Hz), 7.58 (d, 2H, <i>J</i>= 8.1 Hz), 6.50 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, <i>J</i>= 3.9 Hz), 4.57 (t, 2H, <i>J</i>= 6.3 Hz), 4.14 (t, 2H, <i>J</i>= 6.3 Hz), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.22-2.29 (m, 5H), 1.96-1.98 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 1H), 1.42-1.57 (m, 3H), 1.25-1.47 (m, 3H), 1.01-1.15 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 1H)。</p>
28B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>r</i>,3<i>r</i>,5<i>r</i>,7<i>r</i>)-2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)乙酰基)-5-(4-氰基丁基)-2-甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 443 (M+H); 实测值: 443。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.04 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.01 (brs, 1H), 2.48-2.49 (m, 2H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 4H), 1.71-1.74 (m, 4H), 1.44-1.45 (m, 4H)。</p>
42B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((2<i>R</i>)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(3-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)丙基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 448 (M+H); 实测值: 448。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.76 (brs, 1H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.20 (brs, 2H), 2.28 (t, <i>J</i>= 7.5 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H)。</p>

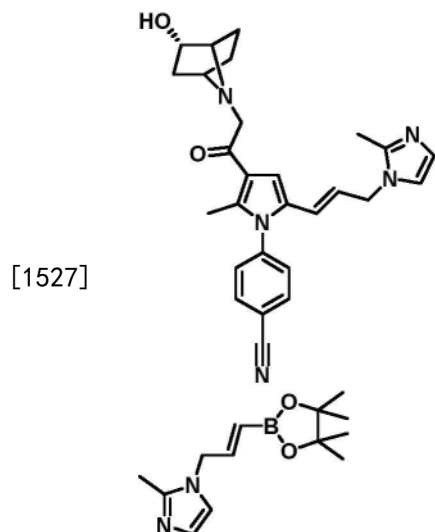
[1524]

Cpd	数据
43B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 420 (M+H); 实测值: 420。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.98 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.70-4.69 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 5H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i>= 6.8 Hz, 1H), 1.03-0.99 (m, 1H)。</p>
51B	<p><b>(±)-4-(5-(3-(5,5-二甲基-2-氧代四氢咪喃-3-基)丙基)-3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的计算值: 490 (M+H); 实测值: 490。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>= 8.1 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.67 (d, <i>J</i>= 3.9 Hz, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 3H), 1.42-1.21 (m, 10H), 0.81-0.75 (m, 1H)。</p> <p>材料是基于内酯环立体中心构型的非对映异构体的混合物。</p>
55B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙基)-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 434 (M+H); 实测值: 434。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06-8.05 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i>= 4.0 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 5H), 3.54 (s, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.74-1.73 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.78-0.75 (m, 1H)。</p>

Cpd	数据
155B	(±)-4-(3-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(3-(三氟甲氧基)丙基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苄腈

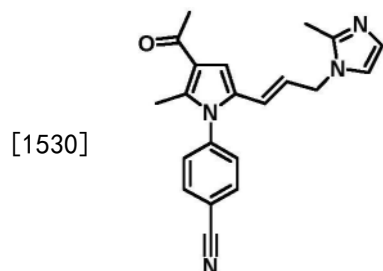
[1525] 质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 的计算值: 462 (M+H); 实测值: 462。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-*d*<sub>4</sub>): δ 7.96 (dd, *J*= 2, 6.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J*= 2, 6.8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 3.95 (t, *J*= 6 Hz, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.47 (dd, *J*= 0.8, 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 3H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 1H)。

[1526] 实例27B. (±)-4-(3-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((*E*)-3-(2-甲基-1*H*-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1*H*-吡咯-1-基)苄腈 (6B)



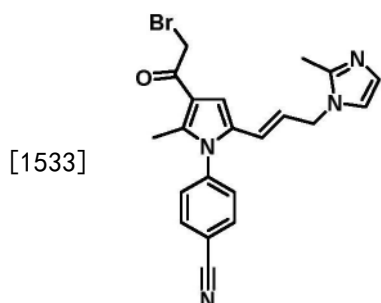
[1528] A. (*E*)-2-甲基-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)烯丙基)-1*H*-咪唑

[1529] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入2-甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1*H*-咪唑 (120mg, 1.00mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二噁硼烷) (381mg, 1.50mmol) 的乙醇 (3mL) 混合物。然后将铜砂 (6mg, 0.09mmol) 和甲醇钠 (11mg, 0.20mmol) 加入到烧瓶中。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并且用盐水 (3x50mL) 洗涤。然后将有机相用无水硫酸钠干燥并且真空浓缩, 制得340mg绿色粗制油状的 (*E*)-2-甲基-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)烯丙基)-1*H*-咪唑。质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 249 (M+H); 实测值: 249。



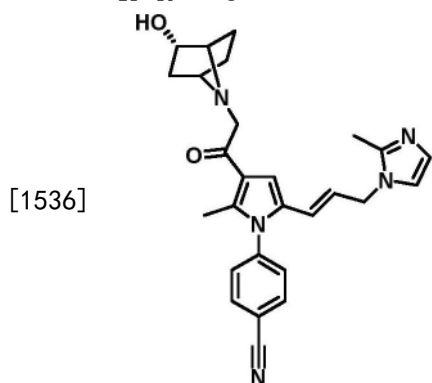
[1531] B. (E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1532] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.40g, 4.00mmol)、(E)-2-甲基-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)烯丙基)-1H-咪唑(1.98g, 8.00mmol)和碳酸钾(1.65g, 11.94mmol)的1,4-二噁烷(18mL)和水(6mL)的混合物。然后将Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(293mg, 0.40mmol)加入到烧瓶中。将所得混合物在100℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用盐水(100mL)稀释,并且然后用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:1-10:1)的梯度,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得870mg(63%)黄色固体状的(E)-4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O的计算值:345(M+H);实测值:345。



[1534] C. (E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1535] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入(E)-2-甲基-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)烯丙基)-1H-咪唑(250mg, 0.73mmol)和二异丙基乙胺(281mg, 2.17mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。将烧瓶冷却至0℃,并且然后逐逐滴滴加入TMSOTf(323mg, 1.45mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,并且然后逐逐滴滴加入NBS(155mg, 0.87mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液。将所得混合物在0℃搅拌0.5小时,并且然后加热至室温并且再搅拌1小时。用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物,并且然后用盐水(3x100mL)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用二氯甲烷/甲醇(15:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得50mg(16%)黄色固体状的(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O的计算值:423(M+H);实测值:423。



[1537] D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲

基-5-((E)-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(6B)

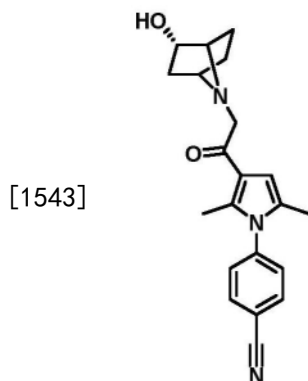
[1538] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入(E)-4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(50mg, 0.12mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1mL)溶液。然后将固体碳酸钾(24mg, 0.17mmol)和(±)-(1S,2S,4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(21mg, 0.14mmol)加入到烧瓶中。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后过滤反应混合物,并且通过制备型HPLC通过以下条件纯化滤液:柱-XBridge C18 OBD Prep柱,19mm X 250mm,5 $\mu$ m 13nm;流动相A-含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水,流动相B-乙腈;流速-20mL/min;梯度-在8分钟内25%B至40%B;检测器-UV 254nm。此方法制得5mg(9%)黄色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-((E)-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(6B)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>的计算值:456(M+H);实测值:456。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): $\delta$ 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 7.39(d, J=8.4Hz, 2H), 6.93(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.06-5.97(m, 1H), 5.61(d, J=15.6Hz, 1H), 4.53(d, J=5.7Hz, 2H), 4.31-4.27(m, 1H), 3.82-3.80(m, 1H), 3.46-3.40(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.16-2.07(m, 2H), 1.93-1.69(m, 1H), 1.65-1.51(m, 1H), 1.50-1.43(m, 1H), 1.27-1.25(m, 1H), 0.99-0.93(m, 1H)。

[1539] 使用实例27B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

Cpd	数据
15B	<b>(±)-4-(5-((E)-4-氰基-4-甲基戊-1-烯-1-基)-3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b> 质谱(LCMS, ESI pos.): C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 的计算值:443(M+H);实测值:443。 <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.07(d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.57(d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 5.90(d, J= 4.8 Hz, 2H), 4.69(brs, 1H), 4.07-4.05(m, 1H), 3.66(s, 2H), 3.30-3.28(m, 2H), 2.27-2.25(m, 5H), 1.99(brs, 2H), 1.81-1.77(m, 1H), 1.56-1.53(m, 1H), 1.35-1.31(m, 2H), 1.23(s, 5H), 0.80(d, J= 11.6 Hz, 1H)。
[1540] 27B	<b>(±)-4-(5-((E)-3-(1H-吡唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-3-(2-((1S,2S,4R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b> 质谱(LCMS, ESI pos.): C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> 的计算值:442(M+H);实测值:442。 <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.08(d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.63(d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.55(d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.40(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.22-6.21(m, 1H), 6.16-6.10(m, 1H), 5.87(d, J= 15.6 Hz, 1H), 4.74(d, J= 5.6 Hz, 2H), 4.67(s, 1H), 4.05(brs, 1H), 3.61(s, 2H), 3.26(brs, 2H), 2.25(s, 3H), 1.98(brs, 2H), 1.78-1.76(m, 1H), 1.55-1.51(m, 1H), 1.36-1.32(m, 1H), 0.83-0.72(m, 1H)。

Cpd	数据
52B	<p>(±)-4-(5-((E)-3-(5,5-二甲基-2-氧代四氢呋喃-3-基)丙-1-烯-1-基)-3-(2-((1S,2S,4R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的计算值: 488 (M+H); 实测值: 488。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.93 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.89-5.80 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H)。</p> <p>材料是基于内酯环立体中心构型的非对映异构体的混合物。</p>

[1542] 实例28B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (64B)



[1544] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (100mg, 0.37mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液。向溶液中加入 (±)-(1S,2S,4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇 (62mg, 0.55mmol) 和碳酸钾 (152mg)。使所得混合物在室温搅拌2小时。将固体从反应混合物中滤出,并且通过制备型HPLC在以下条件纯化滤液: IntelFlash-1 柱-C18; 流动相-H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN=75:25在20分钟内上升到H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN=25:75; 检测器-UV 254nm。此方法制得71mg (56%) 黄色固体状的 (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (64B)。质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 350 (M+H); 实测值: 350。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, *J*= 8.4Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 3.77 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 3.66 (brs, 1H), 3.57 (brs, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 1H)。

[1545] 使用实例28B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

[1546]

Cpd	数据
63B	<p><b>4-(3-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 334 (M+H); 实测值: 334。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.67-1.65 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 4H)。</p>
66B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.14 (brs, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.83-1.82 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H)。</p>
67B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.34 (d, <i>J</i>= 5.7 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 4H)。</p>
68B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-3-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.16 (brs, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.03 (s, 3H)。</p>

[1547]

Cpd	数据
69B	<p><b>4-(3-(2-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 348 (M+H); 实测值: 348。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>= 8.8 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 4H), 1.29-1.27 (m, 2H)。</p>
70B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-甲氧基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.52 (t, <i>J</i>= 4.4 Hz, 1H), 3.29 (t, <i>J</i>= 4.4 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 1H), 1.32-1.30 (m, 1H), 0.92-0.79 (m, 1H)。</p>
71B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.83 (d, <i>J</i>= 8.4Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 4H), 1.47-1.26 (m, 2H)。</p>
72B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2S,4S)-2-(叔丁基)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 406 (M+H); 实测值: 406。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.04 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.21 (brs, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 1H), 1.70 (brs, 1H), 1.52 (brs, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.88 (s, 9H)。</p>

[1548]

Cpd	数据
73B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-羟基-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 418 (M+H); 实测值: 418。  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.04 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.48-6.52 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.41-3.60 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.06-2.09 (m, 1H), 2.01-2.04 (m, 4H), 1.91-1.93 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H)。</p>
74B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 432 (M+H); 实测值: 432。  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 5H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.52-1.48 (m, 4H)。</p> <p>化合物 74B 由中间体 15B 和 16B 制备为混合物。然后分离化合物 74B 和 75B。</p>
75B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-3-(三氟甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 432 (M+H); 实测值: 432。  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05-8.03 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 7H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H)。</p> <p>化合物 75B 由中间体 15B 和 16B 制备为混合物。然后分离化合物 74B 和 75B。</p>
80B	<p><b>4-(3-(2-((5<i>r</i>,7<i>r</i>)-2-氮杂金刚烷-2-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 374 (M+H); 实测值: 374。  <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.94 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 5H), 1.87 (s, 2H), 1.69-1.60 (m, 4H)。</p>

[1549]

Cpd	数据
81B	<p><b>4-(3-(2-((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-5-羟基-2-氮杂金刚烷-2-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 390 (M+H); 实测值: 390。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.58 (brs, 1H), 4.01 (brs, 2H), 3.17 (brs, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.91 (brs, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.54-1.33 (m, 4H)。</p>
82B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1<i>S</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>)-6-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.60-1.31 (m, 3H), 1.15-1.12 (m, 1H)。</p>
83B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1<i>S</i>,5<i>R</i>,6<i>S</i>)-6-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.08-8.05 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 5H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.45-1.29 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 1H)。</p>
84B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 376 (M+H); 实测值: 376。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 4H), 1.76-1.71 (m, 4H)。</p>

[1550]

Cpd	数据
85B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.59 (1H, s), 4.49 (d, <i>J</i>= 5.4 Hz, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (3H, s), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 2H)。</p>
86B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-3-羟基-9-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.54 (1H, s), 4.40 (d, <i>J</i>= 4.5 Hz, 1H), 3.96-3.90 (1H, m), 3.67 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H)。</p>
87B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>s</i>,5<i>s</i>)-9-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 362 (M+H); 实测值: 362。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.80 (brs, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.97-1.92 (m, 9H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.44-1.42 (m, 4H)。</p>
88B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-3-甲氧基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苜蓿</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i>= 8.4 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 6H), 1.73-1.69 (m, 2H)。</p>

[1551]

Cpd	数据
89B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-3-甲氧基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.52-1.47(m, 4H)。</p>
92B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((2<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>R</i>,6<i>aS</i>)-六氢-4<i>H</i>-2,5-甲桥咪喃并[3,2-<i>b</i>]吡咯-4-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 362 (M+H); 实测值: 362。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.73-3.64 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.24-2.19 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H)。</p>
100B	<p><b>(±)-4-(2,5-二甲基-3-(2-((1<i>S</i>,2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 348 (M+H); 实测值: 348。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.25 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.17 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.66-0.62 (m, 1H)。</p> <p>化合物 100B 由中间体 17B 和 18B 制备为混合物。然后分离化合物 100B 和 122B。</p>
102B	<p><b>(±)-4-(2,5-二甲基-3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 376 (M+H); 实测值: 376。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.56 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.94-1.79 (m, 3H), 1.47-1.39 (m, 2H)。</p>

[1552]

Cpd	数据
105B	<p><b>(±)-4-(2,5-二甲基-3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(三氟甲氧基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 418 (M+H); 实测值: 418。  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 3H), 3.42 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 1H)。</p>
106B	<p><b>(±)-4-(2,5-二甲基-3-(2-((3<i>aR</i>,4<i>R</i>,7<i>S</i>,7<i>aS</i>)-八氢-4,7-环亚氨基异苯并吡喃-8-基)乙酰基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 402 (M+H); 实测值: 402。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.45 (brs, 4H)。</p>
122B	<p><b>(±)-4-(2,5-二甲基-3-(2-((1<i>S</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 348 (M+H); 实测值: 348。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.08-1.06 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。</p> <p>化合物 122B 由中间体 17B 和 18B 制备为混合物。然后分离化合物 100B 和 122B。</p>

[1553]

Cpd	数据
124B	<p><b>4-(3-(2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 362 (M+H); 实测值: 362。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.31 (brs, 2H), 2.33 (brs, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.64-1.61 (m, 4H), 0.83-0.80 (m, 6H)。</p> <p>化合物 124B 由中间体 19B、20B 和 21B 制备为混合物。然后分离化合物 124B、138b 和 140B。</p>
125B	<p><b>4-(2,5-二甲基-3-(2-(1-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 348 (M+H); 实测值: 348。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.8-7.81 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)。</p>
126B	<p><b>4-(3-(2-(1-(羟基甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.58 (brs, 1H), 3.55-3.51 (m, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.76-1.59 (m, 4H), 1.33-1.24 (m, 4H)。</p>
127B	<p><b>7-(2-(1-(4-氟苯基)-2,5-二甲基-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-2-氧代乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.03 (brs, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.34-2.12 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H)。</p>

[1554]

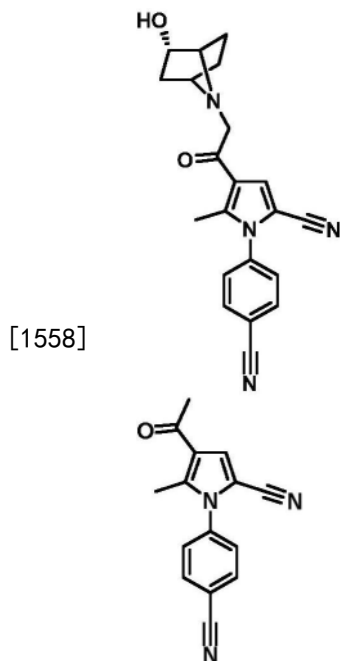
Cpd	数据
130B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((2R)-2-(羟基甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 364 (M+H); 实测值: 364。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.82 (s, 2H, 被溶剂包埋), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 4H)。</p>
138B	<p><b>4-(3-(2-((1R,2S,3R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 362 (M+H); 实测值: 362。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.97 (brs, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H), 0.95 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 6H)。</p> <p>化合物 138B 由中间体 19B、20B 和 21B 制备为混合物。然后分离化合物 124B、138B 和 140B。</p>
139B	<p><b>(±)-4-(2,5-二甲基-3-(2-((3aR,4S,7R,7aR)-八氢-4,7-环亚氨基苯并呋喃-8-基)乙酰基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 376 (M+H); 实测值: 376。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86-7.83 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.55 (s, 0.5H), 6.40 (s, 0.5H), 4.92-4.89 (m, 0.5H), 4.71 (brs, 0.5H), 4.46-4.42 (m, 0.5H), 4.20 (brs, 0.5H), 3.81 (brs, 0.5H), 3.66-3.51 (m, 0.5H), 2.98-2.57 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.98-1.72 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 1H)。</p>

Cpd	数据
140B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2R,3R,4S)-2,3-二甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 362 (M+H); 实测值: 362。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.05-3.04 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 4H), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H)。</p> <p>化合物 140B 由中间体 19B、20B 和 21B 制备为混合物。然后分离化合物 124B、138B 和 140B。</p>
141B	<p><b>(±)-4-(2,5-二甲基-3-(2-((1R,4S)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-基)乙酰基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 400 (M+H); 实测值: 400。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。</p>
143B	<p><b>(±)-4-(3-(2-(1-((R)-1-羟基乙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 3H), 1.02-0.98 (m, 3H)。</p>
148B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((2S)-2-(2-羟基-2-甲基丙基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 406 (M+H); 实测值: 406。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 4H), 1.06 (s, 6H)。</p>

[1555]

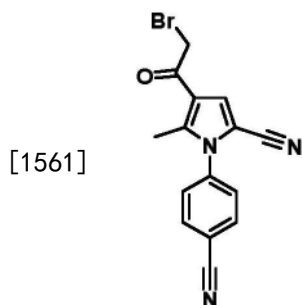
[1556] 实例29B. (±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)

乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈(47B)



[1559] A. 4-乙酰基-1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈

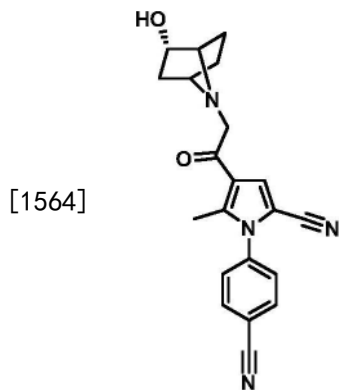
[1560] 向维持在氮气惰性气氛下的30mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(2.10g,6.01mmol)、氰化铜(I)(815mg)和叔丁醇钾(141mg,1.26mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(20mL)混合物。然后向混合物加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(470mg)。将反应混合物在120℃加热5小时,并且冷却至室温后,然后用氢氧化铵(1mL)溶液稀释。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取所得混合物,并将合并的有机萃取物真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:8)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得368mg浅黄色固体状的4-乙酰基-1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O的计算值:250(M+H);实测值:250。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.94-7.91(m,2H),7.51-7.48(m,2H),7.36(s,1H),2.51(s,3H),2.48(s,3H)。



[1562] B. 4-(2-溴乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈

[1563] 向用氮气吹扫的并且维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-乙酰基-1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈(227mg,0.91mmol,1.00当量)和DIEA(475mg,3.68mmol,4.04当量)的四氢呋喃(20mL)溶液。在0℃在冰/水中向溶液中加入TMSOTf(613mg),并且将溶液搅拌2小时。然后还在0℃加入NBS(230mg,1.29mmol,1.42当量),并且将混合物再搅拌0.5小时。然后用50mL水稀释反应混合物,并且用乙酸乙酯(3x50mL)萃取所得溶液。将混合有机层真空浓缩。这制得257mg(粗制)微红固体状的4-(2-溴乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>O的计算值:328(M+H);

实测值:328。



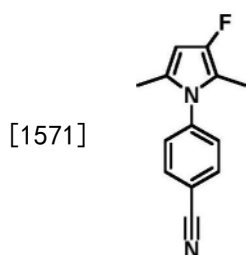
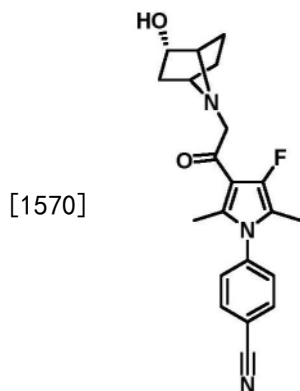
[1565] C. (±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈(47B)

[1566] 向维持在氮气气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(2-溴乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈(257mg, 0.78mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液。将溶液用碳酸钾(542mg, 3.92mmol)和外消旋(1S, 2S, 4R)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(154mg, 1.36mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(5x50mL)萃取含水混合物,并将合并的有机萃取物真空浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-X Bridge BEH130 Prep C18 OBD柱,19\*150mm 5 $\mu$ m C-0013;流动相-相A:水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),相B:乙腈(25%B在10分钟内上升到45%,在1.5分钟内上升到95%,在1.5分钟内下降到25%);检测器-UV 254。此方法制得108mg (38%)浅黄色固体状的(±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-2-腈(47B)。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>的计算值:361(M+H);实测值:361。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.16-8.14(m,2H),7.88(s,1H),7.82-7.80(m,2H),4.70(d,J=4.4Hz,1H),4.08-4.03(m,1H),3.62(s,2H),3.24-3.22(m,2H),2.36(s,3H),2.00-1.96(m,2H),1.79-1.75(m,1H),1.58-1.48(m,1H),1.36-1.28(m,1H),0.81-0.77(m,1H)。

[1567] 使用实例29B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

Cpd	数据
[1568] 136B	(±)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-4-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1 <i>H</i> -吡咯-2-腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O 的计算值: 359 (M+H); 实测值: 359。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.33 (brs, 1H), 3.01 (brs, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.30-1.29 (m, 1H), 1.05-1.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。
137B	4-(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O 的计算值: 345 (M+H); 实测值: 345。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 3H), 3.50-3.49 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 4H), 1.40-1.39 (m, 4H)。

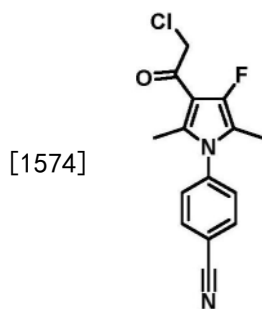
[1569] 实例30B. (±)-4-(3-氟-4-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苄腈 (78B)



[1572] A. 4-(3-氟-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苄腈

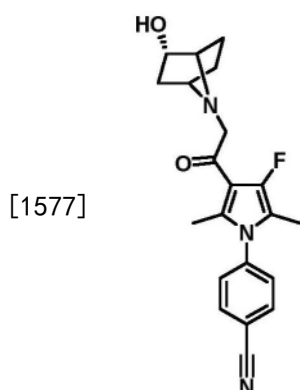
[1573] 向250mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苄腈(5.0g, 25.5mmol, 来自中间体XB的制备)的乙腈(100mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用Selectfluor(1.23g, 51.3mmol)分批处理。将所得混合物加热至室温,并搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得280mg(5%)白色固体状的4-(3-氟-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI

pos.) :  $C_{13}H_{11}FN_2$  的计算值: 215 (M+H); 实测值: 215.  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。



[1575] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1576] 向100mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(100mg, 0.47mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用2-氯乙酰氯(0.05mL)和二乙基氯化铝(0.78mL)处理。将所得混合物加热至室温,并搅拌过夜。将反应用水稀释,并通过加入碳酸钠水溶液将混合物的pH调节至8。将混合物用二氯甲烷(3x10mL)萃取,并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得60mg(44%)黄色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.) :  $C_{15}H_{12}ClFN_2O$  的计算值: 291 (M+H); 实测值: 291。



[1578] C. (±)-4-(3-氟-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(78B)

[1579] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(180mg, 0.62mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。然后向溶液中加入外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(112mg, 0.75mmol)和碳酸钾(340mg, 2.46mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水稀释。用乙酸乙酯(2x5mL)萃取含水混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩并且通过制备型HPLC在以下条件纯化剩余的粗制产物:柱-Xbridge C18 OBD Prep柱, 5 $\mu$ m, 19mm X 250mm;流动相-含0.05%  $NH_4HCO_3$  的水和乙腈(26%乙腈在8分钟内上升到62%);检测器-UV 254nm。此方法制得31mg(14%)白色固体状的(±)-4-(3-氟-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(78B)。质谱(LCMS, ESI pos.) :  $C_{21}H_{22}FN_3O_2$  的计算值: 368 (M+H); 实测值: 368.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.08 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.69 (brs, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.03-

1.94(m, 2H), 1.91(s, 3H), 1.74(brs, 1H), 1.53-1.35(m, 2H), 0.85-0.82(m, 1H)。

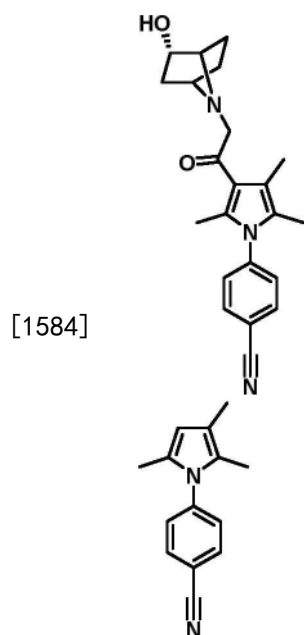
[1580] 使用实例30B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

[1581]

Cpd	数据
101B	<p><b>(±)-4-(3-氟-2,5-二甲基-4-(2-((1S,2S,4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O 的计算值: 366 (M+H); 实测值: 366。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.71-1.47 (m, 3H), 1.25-1.20 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i>=6.9 Hz, 3H), 0.65-0.61 (m, 1H)。</p>
103B	<p><b>(±)-4-(3-氟-2,5-二甲基-4-(2-((1R,2R,4S)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O 的计算值: 420 (M+H); 实测值: 420。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-<i>d</i><sub>4</sub>): δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.68 (t, <i>J</i>=4.4 Hz, 1H), 3.56 (t, <i>J</i>=4.4 Hz, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.48-1.41 (m, 2H)。</p>
104B	<p><b>4-(3-(2-((1s,4s)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O 的计算值: 352 (M+H); 实测值: 352。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.07 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32-3.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.66-1.64 (m, 4H), 1.25-1.23 (m, 4H)。</p>
121B	<p><b>(±)-4-(3-氟-2,5-二甲基-4-(2-((1S,2R,4R)-2-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O 的计算值: 366 (M+H); 实测值: 366。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.06 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i>=8.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.31 (brs, 1H), 2.97 (brs, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.09-1.07 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 3H)。</p>

Cpd	数据
149B	(±)-4-(3-氟-2,5-二甲基-4-(2-((1R,4S)-2-(三氟甲基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-烯-7-基)乙酰基)-1H-吡咯-1-基)苄腈
[1582]	质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> F <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O 的计算值: 418 (M+H); 实测值: 418。 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.03 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.84 (brs, 5H), 1.06-1.03 (m, 2H)。

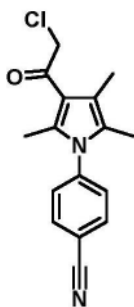
[1583] 实例31B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (76B)



[1585] A. 4-(2,3,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1586] 向维持在氮气惰性气氛下的20mL的密封管中放入4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.0g, 3.10mmol, 来自实例12B)的1,4-二噁烷(15mL)溶液。向溶液中加入甲基硼酸(373mg, 6.23mmol)、碳酸铯(2.02g, 6.21mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(454mg, 0.62mmol)。将所得混合物在80℃加热16小时。冷却至室温后,用盐水稀释反应混合物,并且然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,真空浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化剩余的粗制产物:柱-C18;流动相-CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=0:50在20分钟内上升到CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=95:5;检测器-UV 254nm。此方法制得95mg(15%)黄色固体状的4-(2,3,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

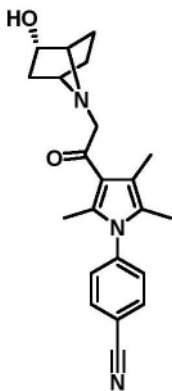
[1587]



[1588] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,4,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1589] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(2,3,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(95mg, 0.45mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后向烧瓶中加入2-氯乙酰氯(0.11mL)和二乙基氯化铝(1.0mL)。将所得混合物在0℃搅拌1小时,然后用盐水稀释。通过加入碳酸氢钠水溶液将混合物的pH调节至8。然后用二氯甲烷萃取混合物,并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,制得129mg(粗制)浅黄色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,4,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{16}H_{15}ClN_2O$ 的计算值:287(M+H);实测值:287。

[1590]

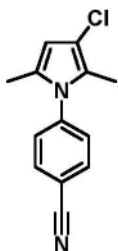
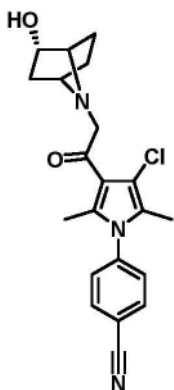


[1591] C. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(76B)

[1592] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,4,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(129mg, 0.45mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(4mL)溶液。向溶液中加入外消旋(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(136mg, 0.91mmol)和碳酸钾(125mg, 0.91mmol)。将所得混合物在室温搅拌20小时,然后将沉淀物从混合物中滤出。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-XBridge C18 OBD Prep柱, 19x150mm;流动相-水(0.05%  $NH_4HCO_3$ ):  $CH_3CN$ (25%  $CH_3CN$ 在10分钟内上升到85%,在1.5分钟内上升到95%,在1.5分钟内下降到25%);检测器-UV 254nm。此方法制得65mg(39%)灰白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,4,5-三甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(76B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{22}H_{25}N_3O_2$ 的计算值:364(M+H);实测值:364。 $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ 8.03(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 4.65-4.64(m, 1H), 4.02-3.99(m, 1H), 3.48-3.40(m, 2H), 3.20(brs, 2H), 2.18-2.16(m, 6H), 2.00-1.94(m, 2H), 1.84(s, 3H), 1.73-1.69(m, 1H), 1.51-1.46(m, 1H), 1.33-1.32(m, 1H), 0.80-0.75(m, 1H)。

[1593] 实例32B. (±)-4-(3-氯-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(77B)

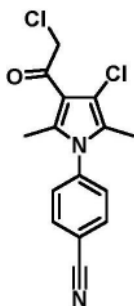
[1594]



[1595] A. 4-(3-氯-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1596] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.0g, 5.10mmol)的乙腈(30mL)溶液, 然后用N-氯琥珀酰亚胺(749mg, 5.61mmol)处理。将所得混合物在室温搅拌5分钟, 然后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取含水混合物, 并用盐水(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物, 用无水硫酸钠使其干燥, 并真空浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物: 柱-C18; 流动相-H<sub>2</sub>O(0.5%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/乙腈=80/20在35分钟内上升到H<sub>2</sub>O(0.5%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/乙腈=40/60; 检测器-UV 254nm。此方法制得400mg(34%)浅黄色固体状的4-(3-氯-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.04-8.01(m, 2H), 7.59-7.56(m, 2H), 6.00(s, 1H), 1.98(s, 3H), 1.96(s, 3H)。

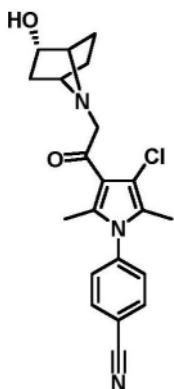
[1597]



[1598] B. 4-(3-氯-4-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1599] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-氯-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(300mg, 1.30mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液。向溶液中加入二乙基氯化铝(3.9mL)和2-氯乙酰氯(441mg, 3.90mmol)。将所得混合物在室温搅拌1小时, 然后用碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取混合物, 并用盐水(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物。用无水硫酸钠干燥有机相, 随后真空浓缩, 制得370mg(93%)黄色固体状的4-(3-氯-4-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O的计算值: 307(M+H); 实测值: 307。

[1600]

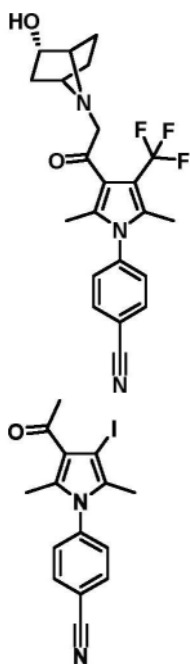


[1601] C. (±)-4-(3-氯-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (77B)

[1602] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-氯-4-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (460mg, 1.50mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液。向溶液中加入碳酸钾 (621mg, 4.49mmol) 和外消旋 (1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐 (269mg, 1.80mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物:柱-C18;流动相-H<sub>2</sub>O (0.5%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/乙腈=95/5在35分钟内上升到H<sub>2</sub>O (0.5%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/乙腈=5/95;检测器-UV 254nm。此方法制得112mg (19%) 浅黄色固体状的(±)-4-(3-氯-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (77B)。质谱 (LCMS,ESI pos.):C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值:384 (M+H);实测值:384。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.09 (d,J=8.4Hz,2H),7.63 (d,J=8.4Hz,2H),4.69 (d,J=4.2Hz,1H),4.06-4.02 (m,1H),3.68 (s,2H),3.25-3.22 (m,2H),2.19 (s,3H),2.04-1.94 (m,5H),1.74-1.72 (m,1H),1.55-1.31 (m,2H),0.81-0.78 (m,1H)。

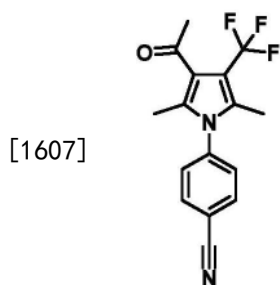
[1603] 实例33B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (79B)

[1604]



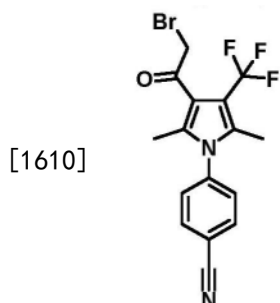
[1605] A. 4-(3-乙酰基-4-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1606] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(4.0g,12.4mmol,来自实例12B)的二氯甲烷(20mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用二乙基氯化铝(50mL)和乙酰氯(1.46g,18.6mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌2小时,然后用水(100mL)稀释。用二氯甲烷(2x50mL)萃取混合物,并且用碳酸氢钠水溶液(2x100mL)洗涤合并的有机萃取物。用硫酸钠干燥有机相,随后真空浓缩,制得5g黄色固体状的(粗制)4-(3-乙酰基-4-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{15}H_{13}IN_2O$ 的计算值:365(M+H);实测值:365。



[1608] B.4-(3-乙酰基-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

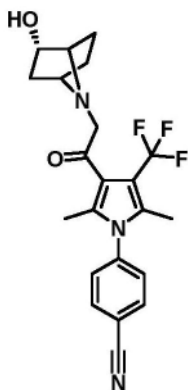
[1609] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-4-碘-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(2.0g,5.49mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(4.22g,22.0mmol)、碘化铜(I)(1.05g,5.51mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL)的混合物。将反应混合物在100℃加热过夜,并且然后冷却至室温。将反应混合物真空浓缩,并用乙酸乙酯/己烷(1:15-1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.4g(83%)浅黄色固体状的4-(3-乙酰基-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{16}H_{13}F_3N_2O$ 的计算值:307(M+H);实测值:307。



[1611] C.4-(3-(2-溴乙酰基)-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1612] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(200mg,0.65mmol)、二异丙基乙胺(250mg,1.94mmol)、三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(216mg,0.97mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合物。将所得混合物在0℃搅拌1小时,并且然后加入N-溴琥珀酰亚胺(127mg,0.71mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液。将反应混合物再搅拌10分钟,然后用冰水(10mL)稀释。用二氯甲烷(3x20mL)萃取含水混合物,并且用硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,制得200mg(粗制)黄色固体状的4-(3-(2-溴乙酰基)-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈,其无需进一步纯化即可使用。

[1613]

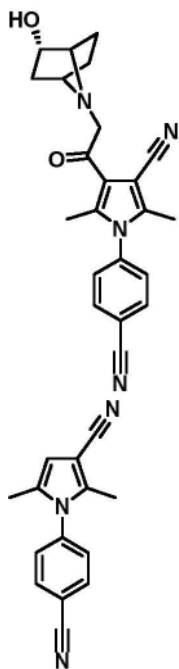


[1614] D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (79B)

[1615] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (200mg, 0.52mmol)、外消旋(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇 (88mg, 0.78mmol)、碳酸钾 (143mg, 1.03mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 的混合物。将反应混合物在室温搅拌12小时,然后真空浓缩。通过制备型TLC (二氯甲烷:甲醇=10:1) 纯化剩余的残余物,制得60mg (28%) 白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈 (79B)。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{22}H_{22}F_3N_3O_2$  的计算值: 418 (M+H); 实测值: 418。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.10 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.72 (s, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.51 (brs, 2H), 3.18 (brs, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 1H)。

[1616] 实例34B. (±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (95B)

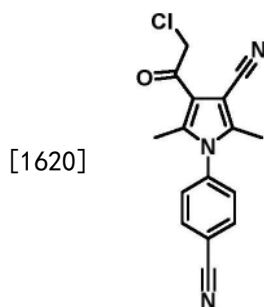
[1617]



[1618] A. 1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈

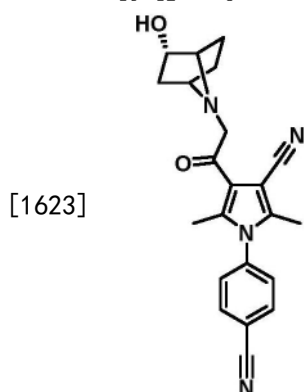
[1619] 向维持在氮气惰性气氛下的5mL的压力釜式反应器中放入4-(3-碘-2,5-二甲基-

1H-吡咯-1-基) 苜腈 (322mg, 1.00mmol) 的N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 溶液。然后将碳酸钠 (106mg, 1.00mmol)、 $K_4[Fe(CN)_6]$  (74mg, 0.20mmol) 和乙酸钡 (II) (11mg, 0.05mmol) 加入反应器中。将所得混合物在120℃加热过夜, 然后冷却至室温。用盐水稀释反应混合物, 并且然后用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得95mg (43%) 黄色固体状的1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{14}H_{11}N_3$  的计算值: 222 (M+H); 实测值: 222。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.10-8.07 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。



[1621] B. 4-(2-氯乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈

[1622] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入氯化铝 (451mg, 3.39mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用2-氯乙酰氯 (383mg, 3.39mmol) 逐滴处理。将混合物在0℃搅拌0.5小时, 然后逐逐滴滴加入1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (150mg, 0.68mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时, 并且然后加热至室温, 并且再搅拌1小时。将反应混合物用盐水稀释, 并且然后用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 并真空浓缩, 制得200mg (99%) 黄色固体状的4-(2-氯乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{16}H_{12}ClN_3O$  的计算值: 298 (M+H); 实测值: 298。

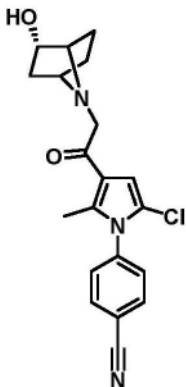


[1624] C. (±)-1-(4-氰基苯基)-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (95B)

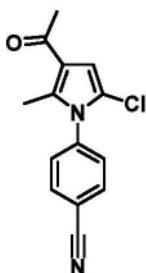
[1625] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中加入4-(2-氯乙酰基)-1-(4-氰基苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (200mg, 0.67mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液。然后加入碳酸钾 (139mg, 1.01mmol) 和外消旋 (1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇 (121mg, 0.81mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后从混合物中滤出固体。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物: 柱-SunFire C18 OBD Prep柱, 5 $\mu$ m, 19mm X 250mm; 流动相-含

0.05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  的水和乙腈 (30% 乙腈在8分钟内上升到60%) ; 检测器-UV 254&220nm。此方法制得143mg (57%) 白色固体状的 (±) -1- (4-氰基苯基) -4- (2- ((2R) -2-羟基-7-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-7-基) 乙酰基) -2,5-二甲基-1H-吡咯-3-腈 (95B)。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$  的计算值: 375 (M+H) ; 实测值: 375。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  8.13 (d, J=8.0Hz, 2H) , 7.70 (d, J=8.4Hz, 2H) , 4.70 (d, J=4.0Hz, 1H) , 4.09-4.02 (m, 1H) , 3.65-3.55 (m, 2H) , 3.23-3.16 (m, 2H) , 2.24 (s, 3H) , 2.11 (s, 3H) , 2.04-1.93 (m, 2H) , 1.75 (m, 1H) , 1.54-1.48 (m, 1H) , 1.38-1.35 (m, 1H) , 0.88-0.72 (m, 1H) 。

[1626] 实例35B. (±) -4- (5-氯-3- (2- ((2R) -2-羟基-7-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-7-基) 乙酰基) -2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈 (96B)

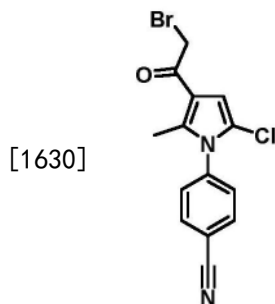


[1627]



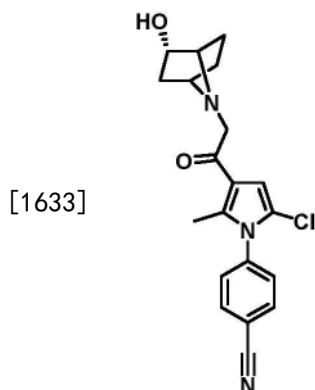
[1628] A. 4- (3-乙酰基-5-氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈

[1629] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4- (3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈 (1.0g, 4.46mmol, 来自中间体IB) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (4.6mL) 逐滴处理。将所得混合物在0℃搅拌1小时, 然后用水 (20mL) 稀释。用二氯甲烷 (2x50mL) 萃取混合物, 并且用碳酸氢钠水溶液 (1x20mL) 洗涤合并的有机萃取物。用盐水 (2x30mL) 洗涤有机相, 用无水硫酸钠使其干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚 (1:8) 作为显影液, 通过硅胶制备型TLC纯化剩余的残余物, 制得600mg (52%) 白色固体状的4- (3-乙酰基-5-氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苄腈。质谱 (LCMS, ESI pos.) :  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$  的计算值: 259 (M+H) ; 实测值: 259。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.81 (d, J=9.0Hz, 2H) , 7.35 (d, J=6.0Hz, 2H) , 6.53 (s, 1H) , 2.39 (s, 3H) , 2.32 (s, 3H) 。



[1631] B. 4-(3-(2-溴乙酰基)-5-氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

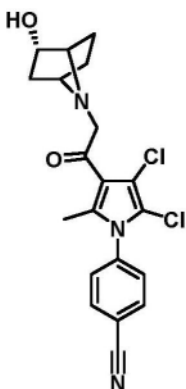
[1632] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中加入4-(3-乙酰基-5-氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(300mg, 1.16mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后将二异丙基乙胺(620mg, 4.80mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(580mg)加入到烧瓶中。将所得混合物在0℃搅拌1.5小时,并且然后加入固体N-溴琥珀酰亚胺(320mg, 1.80mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1.5小时,然后用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取含水混合物,并用盐水(2x20mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为显影液,通过硅胶制备型TLC纯化剩余的残余物,制得180mg(46%)白色固体状的4-(3-(2-溴乙酰基)-5-氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{14}H_{10}BrClN_2O$ 的计算值:337(M+H);实测值:337。



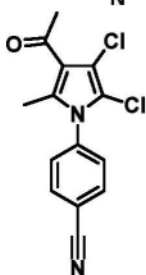
[1634] C. (±)-4-(5-氯-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(96B)

[1635] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中加入4-(3-(2-溴乙酰基)-5-氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg, 0.44mmol)、外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(138mg, 1.22mmol)、碳酸钾(320mg, 2.32mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)的混合物。将混合物在室温搅拌过夜,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取混合物,并且用盐水(3x30mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用二氯甲烷/甲醇(10/1)作为显影剂,通过硅胶制备型TLC纯化剩余的残余物,制得49mg(30%)白色固体状的(±)-4-(5-氯-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(96B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$ 的计算值:370(M+H);实测值:370。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.10(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66(d, J=8.7Hz, 2H), 6.91(s, 1H), 4.67(d, J=3.9Hz, 1H), 4.06-4.03(m, 1H), 3.56(s, 2H), 3.24(brs, 2H), 2.27(s, 3H), 2.01-1.94(m, 2H), 1.75-1.74(m, 1H), 1.52-1.50(m, 1H), 1.36-1.32(m, 1H), 0.81-0.76(m, 1H)。

[1636] 实例36B. (±)-4-(2,3-二氯-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(97B)

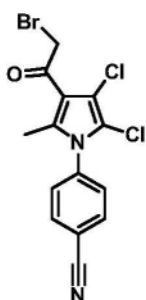


[1637]



[1638] A. 4-(3-乙酰基-4,5-二氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1639] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(700mg, 3.12mmol, 来自中间体IB)的二氯甲烷(25mL)溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.2mL)逐滴滴加处理。将反应混合物在0℃搅拌30分钟, 然后用水(30mL)稀释。用二氯甲烷(2x50mL)萃取混合物, 并且用碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤合并的有机萃取物。进一步用盐水(3x30mL)洗涤有机相, 用无水硫酸钠使其干燥, 并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:9)作为洗脱剂, 通过硅胶制备型TLC纯化剩余的残余物, 制得240mg(26%)浅黄色固体状的4-(3-乙酰基-4,5-二氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O的计算值: 293(M+H); 实测值: 293。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.87(d, J=12.0Hz, 2H), 7.38(d, J=12.0Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 2.31(s, 3H)。

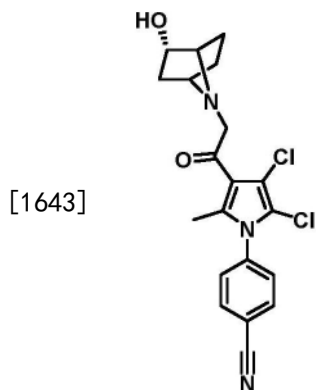


[1640]

[1641] B. 4-(3-(2-溴乙酰基)-4,5-二氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1642] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-4,5-二氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(200mg, 0.68mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用二异丙基乙胺(360mg, 2.79mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(300mg)处理。将所得混合物在0℃搅拌2小时, 然后用N-溴琥珀酰亚胺(180mg, 1.01mmol)处理。将反应混合物在降低的温度下再搅拌10分钟, 并且然后用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃

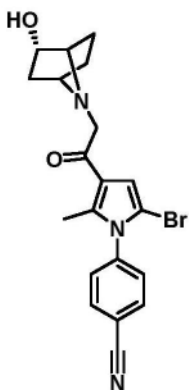
取混合物,并用盐水(2x25mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机相用无水硫酸钠干燥,并且真空浓缩,制得200mg(79%)棕色油状的4-(3-(2-溴乙酰基)-4,5-二氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{14}H_9BrCl_2N_2O$ 的计算值:371(M+H);实测值:371。



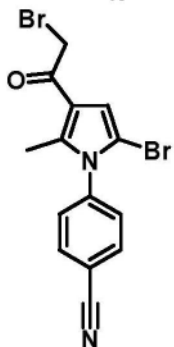
[1644] C. (±)-4-(2,3-二氯-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(97B)

[1645] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-4,5-二氯-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(200mg,0.54mmol)、外消旋(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(168mg,1.48mmol)、碳酸钾(380mg,2.75mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)的混合物。将反应混合物在室温搅拌8小时,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取含水混合物,并用盐水(2x25mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用二氯甲烷/甲醇(10:1)作为显影液,通过硅胶制备型TLC纯化剩余的残余物,制得28mg(13%)灰白色固体状的(±)-4-(2,3-二氯-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(97B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2$ 的计算值:404(M+H);实测值:404。 $^1H$  NMR(400MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 8.11(d,J=8.8Hz,2H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),4.69(s,1H),4.04-4.03(m,1H),3.67(brs,2H),3.31(brs,2H),2.23(s,3H),2.03-1.97(m,2H),1.73-1.69(m,1H),1.49-1.46(m,1H),1.37-1.32(m,1H),0.80-0.78(m,1H)。

[1646] 实例37B. (±)-4-(5-溴-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(119B)

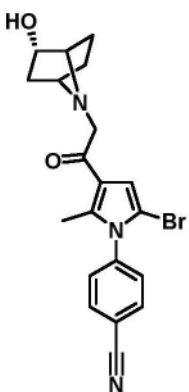


[1647]



[1648] A. 4-(5-溴-3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1649] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-溴-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(250mg, 0.82mmol, 使用N-溴琥珀酰亚胺以类似于中间体IB的方式制备)的四氢呋喃(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(0.368g)和二异丙基乙胺(428mg, 3.31mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌0.5小时, 并且然后将N-溴琥珀酰亚胺(163mg, 0.92mmol)的溶液加入到烧瓶中。将反应混合物在降低的温度下再搅拌1小时, 然后用水(5mL)稀释。用乙酸乙酯(3x20mL)萃取含水混合物, 用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。真空浓缩有机相制得0.25g(79%)黄色油状的4-(5-溴-3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{14}H_{10}Br_2N_2O$ 的计算值: 381(M+H); 实测值: 381。



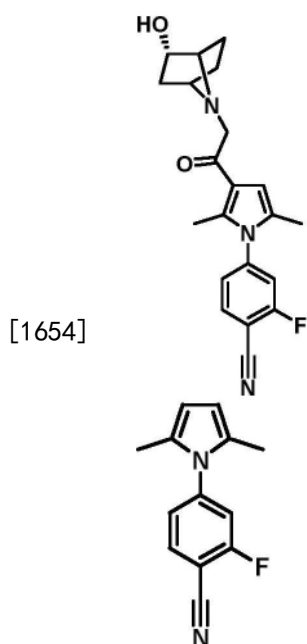
[1650]

[1651] B. (±)-4-(5-溴-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(119B)

[1652] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(5-溴-3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(180mg, 0.47mmol)、外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(82mg, 0.72mmol)、碳酸钾(0.20g)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的混合物。将反应混

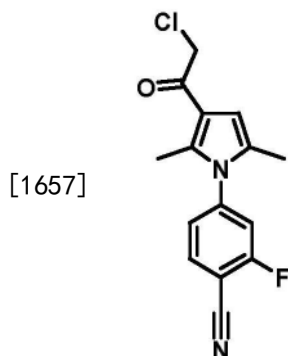
合物在室温搅拌过夜,然后用水(5mL)稀释。用乙酸乙酯(3x20mL)萃取含水混合物,并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,随后真空浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物:柱-XBridge C18 OBD Prep柱 100Å, 10μm, 19mm X 250mm;流动相A-水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),流动相B-乙腈,流速:20mL/分钟,梯度:在8分钟内15%B至70%B;检测器-UV 254nm。此方法制得60mg (31%)白色固体状的(±)-4-(5-溴-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(119B)。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值:416(M+H);实测值:416。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.08(m, 2H),7.62-7.60(m,2H),6.97(s,1H),4.66(brs,1H),4.04(brs,1H),3.55(s,2H),3.23-3.21(m,2H),2.25(s,3H),1.97-1.95(m,2H),1.74(brs,1H),1.50(brs,1H),1.31(brs,1H),0.78-0.76(m,1H)。

[1653] 实例38B. (±)-2-氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(90B)



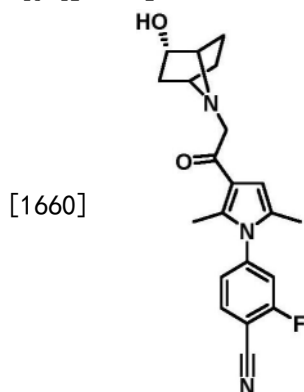
[1655] A. 4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1656] 向250mL的圆底烧瓶中加入4-氨基-2-氟苄腈(5.0g,36.7mmol)的甲苯(40mL)溶液。向溶液中加入己烷-2,5-二酮(6.3g,55.2mmol)和乙酸(10mL)。将所得混合物在90℃加热过夜,并且然后冷却至室温。将反应混合物真空浓缩,并将剩余的残余物用水处理。用乙酸乙酯(3x40mL)萃取含水混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:20)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得5.32g(68%)黄色固体状的4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>的计算值:215(M+H);实测值:215。



[1658] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

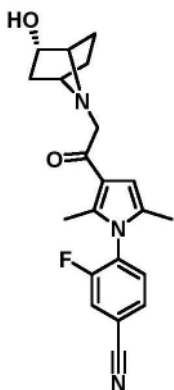
[1659] 向100mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(500mg, 2.33mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液。将溶液冷却至0°C,并且然后用2-氯乙酰氯(0.264mL)逐滴滴加处理。向其中加入二乙基氯化铝(3.9mL),并且将所得混合物加热至室温并搅拌3小时。将反应混合物用水稀释,并且通过加入碳酸钠水溶液将系统的pH调节至8。用二氯甲烷(3x10mL)萃取混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得560mg(83%)黄色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.):  $C_{15}H_{12}ClFN_2O$ 的计算值:291(M+H);实测值:291。



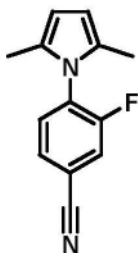
[1661] C. (±)-2-氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(90B)

[1662] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(240mg, 0.83mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液。向溶液中加入外消旋(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(148mg, 0.99mmol)和碳酸钾(456mg, 3.30mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。用水稀释反应混合物,并且然后用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用二氯甲烷/甲醇(10:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得48mg(16%)浅黄色固体状的(±)-2-氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(90B)。质谱(LCMS,ESI pos.):  $C_{21}H_{22}FN_3O_2$ 的计算值:368(M+H);实测值:368。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.17-8.13(m,1H),7.79-7.76(m,1H),7.48-7.45(m,1H),6.50(s,1H),4.67(d,J=3.0Hz,1H),4.05-4.02(m,1H),3.52(s,2H),3.26-3.22(m,2H),2.27(s,3H),1.99(s,3H),1.96-1.95(m,2H),1.74-1.71(m,1H),1.53-1.47(m,1H),1.34-1.28(m,1H),0.80-0.75(m,1H)。

[1663] 实例39B. (±)-3-氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(91B)

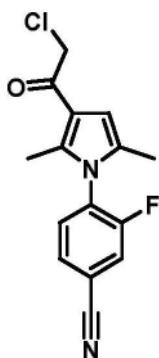


[1664]



[1665] A. 4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-氟苄腈

[1666] 向250mL的圆底烧瓶中加入4-氨基-3-氟苄腈(5.5g, 40.4mmol)的甲苯(50mL)溶液。向溶液中加入己烷-2,5-二酮(6.8g, 59.6mmol)和乙酸(10mL)。将所得混合物在100℃加热过夜,并且然后冷却至室温。将反应混合物真空浓缩,并将剩余的残余物用水稀释。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取含水混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得3.83g(44%)白色固体状的4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{13}H_{11}FN_3$ 的计算值:215(M+H);实测值:215。 $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.17-8.13(m, 1H), 7.89-7.86(m, 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 6.87(s, 1H), 1.93(s, 6H)。

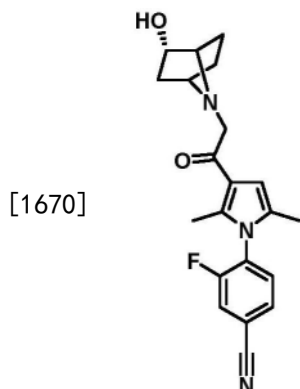


[1667]

[1668] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-氟苄腈

[1669] 向100mL的3颈圆底烧瓶中加入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-氟苄腈(500mg, 2.33mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用2-氯乙酰氯(0.264mL)处理并然后用二乙基氯化铝(3.9mL)处理。将所得混合物加热至室温并且搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,并且通过加入碳酸氢钠水溶液将混合物的pH调节至8。用二氯甲烷(3x10mL)萃取含水混合物,并用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,并真空浓缩,制得

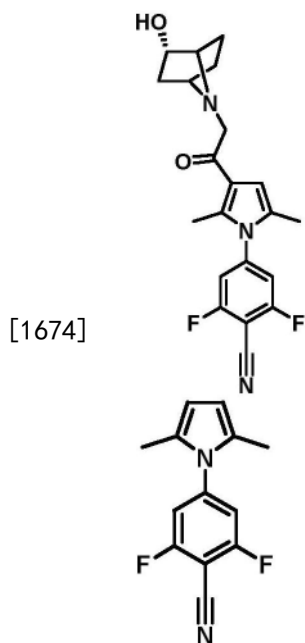
470mg (69%) 淡黄色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{15}H_{12}ClFN_2O$ 的计算值:291(M+H);实测值:291。



[1671] C. (±)-3-氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(91B)

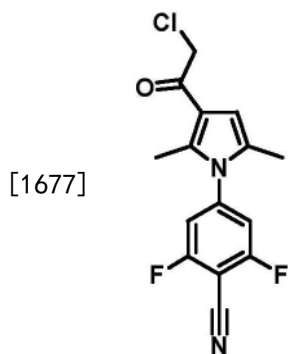
[1672] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-氟苄腈(470mg, 1.62mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(8mL)溶液。向溶液中加入外消旋(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(290mg, 1.94mmol)和碳酸钾(892mg, 6.45mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水稀释。用乙酸乙酯(2x8mL)萃取含水混合物,用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩,并用二氯甲烷/甲醇(10:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得124mg(21%)灰白色固体状的(±)-3-氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(91B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{21}H_{22}FN_3O_2$ 的计算值:368(M+H);实测值:368。 $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.22(dd, J=9.6Hz, 1.5Hz, 1H), 7.96-7.93(m, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 6.52(s, 1H), 4.67(d, J=4.2Hz, 1H), 4.08-4.02(m, 1H), 3.54(s, 2H), 3.25-3.24(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.01-1.97(m, 2H), 1.94(s, 3H), 1.75-1.72(m, 1H), 1.54-1.47(m, 1H), 1.35-1.31(m, 1H), 0.82-0.75(m, 1H)。

[1673] 实例40B. (±)-2,6-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(94B)



[1675] A. 4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,6-二氟苄腈

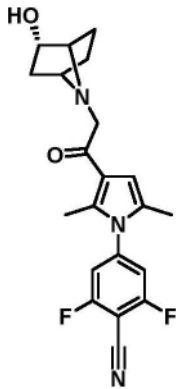
[1676] 向100mL的3颈圆底烧瓶中放入己烷-2,5-二酮(2.2g, 19.3mmol)的甲苯(20mL)溶液。向溶液中加入4-氨基-2,6-二氟苄腈(2.0g, 13.0mmol)和乙酸(15mL)。将所得混合物在110℃加热16小时,然后冷却至室温。将反应混合物真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:20)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得2.2g(73%)灰白色固体状的4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,6-二氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{13}H_{10}F_2N_2$ 的计算值:233(M+H);实测值:233。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ): $\delta$ 6.94-6.90(m, 2H), 5.93(s, 2H)。



[1678] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,6-二氟苄腈

[1679] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,6-二氟苄腈(500mg, 2.15mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用二乙基氯化铝(390mg, 3.25mmol)逐滴滴加处理。将所得混合物在0℃搅拌30分钟,并且然后在0℃用2-氯乙酰氯(360mg, 3.19mmol)处理。将反应混合物加热至室温并搅拌1小时,然后用盐水(10mL)稀释。用碳酸氢钠水溶液将混合物的pH调节至7,并且然后用二氯甲烷(4x50mL)萃取。用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物,并真空浓缩,制得503mg(76%)灰白色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,6-二氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$ 的计算值:309(M+H);实测值:309。

[1680]

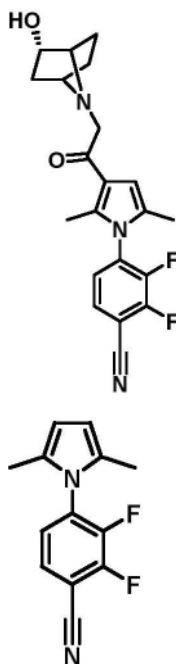


[1681] C. (±)-2,6-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜睛(94B)

[1682] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,6-二氟苜睛(200mg,0.65mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(4mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(134mg,0.97mmol)和外消旋(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(97mg,0.65mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后用水(10mL)稀释。用二氯甲烷(3x10mL)萃取含水混合物,并且然后真空浓缩合并的有机萃取物。用石油醚/乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的粗制产物,制得70mg(28%)浅黄色固体状的(±)-2,6-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜睛(94B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$ 的计算值:386(M+H);实测值:386。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.74-7.62(m,2H),6.49(s,1H),4.66(d,J=4.4Hz,1H),4.03-4.00(m,1H),3.55(s,2H),3.23-3.20(m,2H),2.28(s,3H),2.01(s,3H),1.99-1.91(m,2H),1.73-1.69(m,1H),1.51-1.47(m,1H),1.33-1.26(m,1H),0.78-0.74(m,1H)。

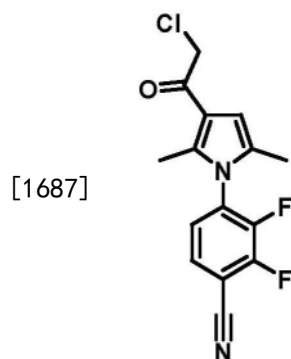
[1683] 实例41B. (±)-2,3-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜睛(99B)

[1684]



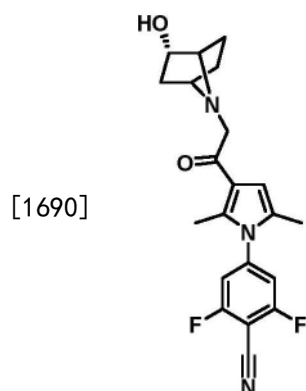
[1685] A. 4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,3-二氟苄腈

[1686] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-氨基-2,3-二氟苄腈(1.54g, 9.99mmol)的甲苯(12mL)溶液。向溶液中加入己烷-2,5-二酮(3.42g, 30.0mmol)和乙酸(10mL)。将所得混合物在80℃加热过夜,并且然后冷却至室温。用碳酸钠水溶液(100mL)稀释反应混合物,并且然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得2.15g (93%)黄色固体状的4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,3-二氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{13}H_{10}F_2N_2$ 的计算值:233(M+H);实测值:233。



[1688] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,3-二氟苄腈

[1689] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,3-二氟苄腈(942mg, 4.06mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用2-氯乙酰氯(1.36g, 12.0mmol)和二乙基氯化铝(1.45g, 12.0mmol)处理。将所得混合物加热至室温并搅拌4小时。用碳酸钠水溶液(100mL)稀释反应混合物,并且然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.03g (82%)黄色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,3-二氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$ 的计算值:309(M+H);实测值:309。

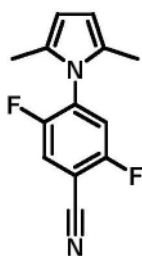
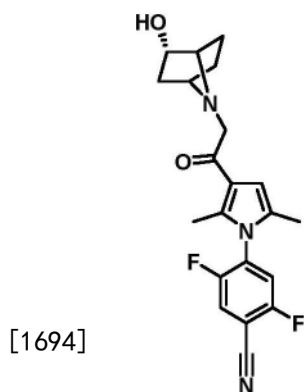


[1691] C. (±)-2,3-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(99B)

[1692] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,3-二氟苄腈(100mg, 0.32mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液。向溶液中加入外消旋(1R, 2S, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(94mg, 0.63mmol)和 $K_2CO_3$ (224mg, 1.62mmol)。将

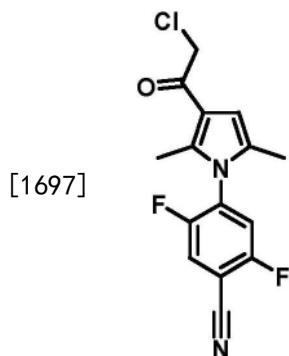
所得混合物在室温搅拌4小时,然后浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物:柱-XBridge Prep C18 OBD柱19\*100mm 5 $\mu$ mC-0013;流动相-含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水和CH<sub>3</sub>CN (30.0%CH<sub>3</sub>CN在10分钟内上升到75.0%,在1.5分钟上升到95.0%,在1.5分钟内下降到30.0%);检测器,254nm。此方法制得28mg (22%) 白色固体状的(±)-2,3-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苕腈(99B)。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值:386(M+H);实测值:386。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.03-7.99(m,1H),7.63-7.59(m,1H),6.54(s,1H),4.68(d,J=4.0Hz,1H),4.06-4.02(m,1H),3.55-3.53(m,2H),3.26-3.23(m,2H),2.24(s,3H),2.01-1.97(m,5H),1.76-1.72(m,1H),1.54-1.47(m,1H),1.38-1.33(m,1H),0.80-0.75(m,1H)。

[1693] 实例42B. (±)-2,5-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苕腈(107B)



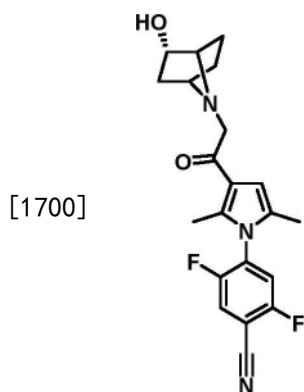
[1695] A. 4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,5-二氟苕腈

[1696] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-氨基-2,5-二氟苕腈(1.54g,10mmol)的甲苯(13mL)溶液。向溶液中加入己烷-2,5-二酮(3.42g,30mmol)和乙酸(10mL)。将所得混合物在80℃加热过夜,并且然后冷却至室温。用碳酸钠水溶液(100mL)稀释反应混合物,并且然后用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.34g(58%)黄色固体状的4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,5-二氟苕腈。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>的计算值:233(M+H);实测值:233。



[1698] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,5-二氟苄腈

[1699] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,5-二氟苄腈(800mg, 3.44mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液。向溶液中加入2-氯乙酰氯(1.17g, 10.4mmol)和二乙基氯化铝(835mg, 6.93mmol)。将所得混合物在室温搅拌4小时,然后用碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取两相混合物,并用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:6)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1.14g黄色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,5-二氟苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$ 的计算值:309(M+H); 实测值:309。

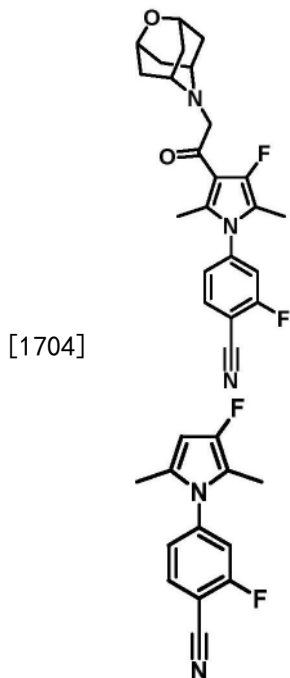


[1701] C. (±)-2,5-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(107B)

[1702] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2,5-二氟苄腈(200mg, 0.65mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液。向溶液中加入外消旋(1R, 2S, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(146mg, 0.98mmol)和碳酸钾(270mg, 1.94mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物:柱-XBridge Prep C18 OBD柱19\*100mm 5 $\mu$ mC-0013;流动相-含0.05% $NH_4HCO_3$ 的水和 $CH_3CN$ (10.0% $CH_3CN$ 在10分钟内上升到90.0%,在1.5分钟内上升到95.0%,在1.5分钟内下降到10.0%);检测器-254nm。此方法制得136mg(54%)白色固体状的(±)-2,5-二氟-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(107B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2$ 的计算值:386(M+H); 实测值:386。 $^1H$  NMR(300MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ 8.38-9.33(m, 1H), 8.01-7.96(m, 1H), 6.53(s, 1H), 4.67(d,  $J=3.9$ Hz, 1H), 4.07-4.03(m, 1H), 3.54(s, 2H), 3.25-3.24(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.01-1.95(m, 5H),

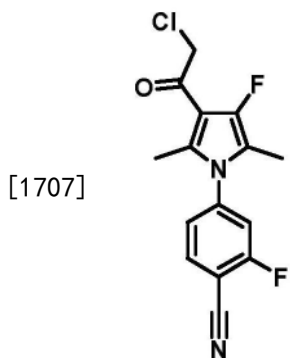
1.82-1.75(m, 1H), 1.54-1.47(m, 1H), 1.36-1.29(m, 1H), 0.81-0.76(m, 1H)。

[1703] 实例43B. (±)-4-(3-(2-((1r,3r)-2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(116B)



[1705] A. 2-氟-4-(3-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

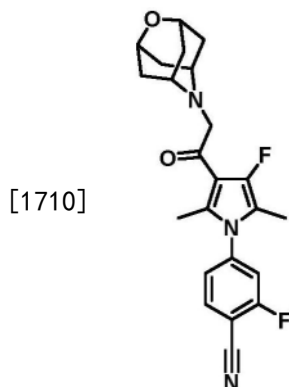
[1706] 向1000mL的圆底烧瓶中放入4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(2.5g, 11.7mmol; 来自实例38B)的乙腈(500mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用Selectfluor®(4.56g, 12.9mmol)分批处理。将所得混合物加热至室温,并且搅拌过夜,然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:30)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得170mg(6%)白色固体状的2-氟-4-(3-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>的计算值:233(M+H);实测值:233。



[1708] B. 4-(3-(2-氯乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈

[1709] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的3颈圆底烧瓶中放入2-氟-4-(3-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(2.4g, 10.3mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用二乙基氯化铝(17.2mL, 1.50当量)逐滴滴加处理。然后将所得混合物用2-氯乙酰氯(1.16mL)逐滴滴加处理。将反应混合物加热至室温并搅拌过夜,然后用水(50mL)稀释。将两相混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取,并将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥。然后将有

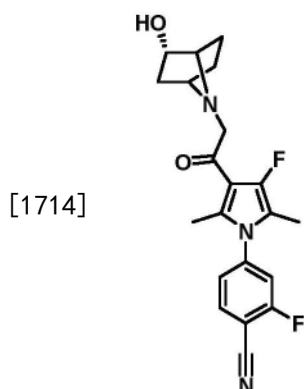
机相真空浓缩,制得3g (94%) 棕色固体状的4-(3-(2-氯乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{15}H_{11}ClF_2N_2O$ 的计算值:309(M+H);实测值:309。



[1711] C.(±)-4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(116B)

[1712] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(265mg,0.85mmol)、碳酸钾(469mg,3.39mmol)和(1*r*,3*r*,5*r*,7*r*)-2-氧杂-6-氮杂金刚烷盐酸盐(150mg,0.85mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)混合物。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。用水(10mL)稀释剩余的残余物,并且然后用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用二氯甲烷/甲醇(10:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得11mg(3%)白色固体状的(±)-4-(3-(2-((1*r*,3*r*)-2-氧杂-6-氮杂金刚烷-6-基)乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(116B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{23}H_{23}F_2N_3O_2$ 的计算值:412(M+H);实测值:412。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.20-8.15(m,1H),7.81-7.78(m,1H),7.50-7.48(m,1H),3.97(brs,2H),3.78(s,2H),2.99(s,2H),2.22(s,3H),1.93(s,3H),1.88-1.86(m,4H),1.75-1.73(m,4H)。

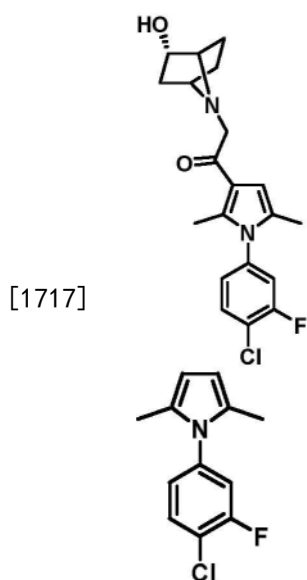
[1713] 实例44B.(±)-2-氟-4-(3-氟-4-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(120B)



[1715] 向250mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-4-氟-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-2-氟苄腈(3g,9.72mmol,来自实例38B)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液。向其中加入碳酸钾(5.36g,38.8mmol)和外消旋(1*R*,2*R*,4*S*)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(1.75g,11.7mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。用水(20mL)稀释剩余的

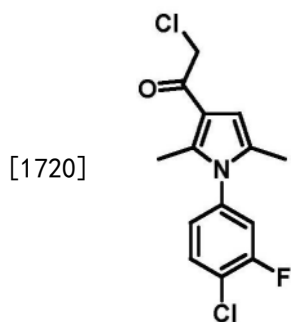
残余物,并且然后用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。用二氯甲烷/甲醇(10/1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化残余物。通过制备型HPLC在以下条件进一步纯化半粗制产物:柱-C18;流动相-乙腈:水(10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 5:95在30分钟内上升到乙腈:水(10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) = 80:20;检测器-UV 254nm。此方法制得2.02g(54%)灰白色固体状的(±)-2-氟-4-(3-氟-4-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苜睛(120B)。质谱(LCMS,ESI pos.):  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值:386(M+H);实测值:386。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 8.17(t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82-7.80(m, 1H), 7.51-7.49(m, 1H), 4.69(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 4.05-4.02(m, 1H), 3.52(s, 2H), 3.25-3.22(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.02-1.96(m, 2H), 1.93(s, 3H), 1.73-1.65(m, 1H), 1.51-1.44(m, 1H), 1.35-1.28(m, 1H), 0.80-0.72(m, 1H)。

[1716] 实例45B. (±)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮(117B)



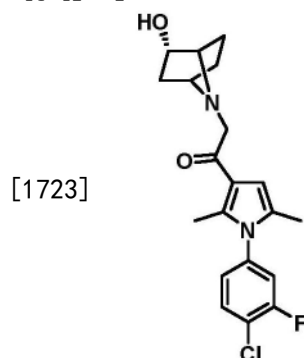
[1718] A. 1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯

[1719] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中放入4-氯-3-氟苯胺(10g, 68.7mmol)和己烷-2,5-二酮(11.8g, 103mmol)、乙酸(50mL)和甲苯(50mL)的混合物。将反应混合物在110℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂,通过柱色谱法纯化剩余的残余物,制得7g浅黄色固体状的1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯。质谱(LCMS,ESI pos.):  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClFN}$ 的计算值:224(M+H);实测值:224。



[1721] B. 2-氯-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

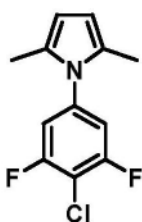
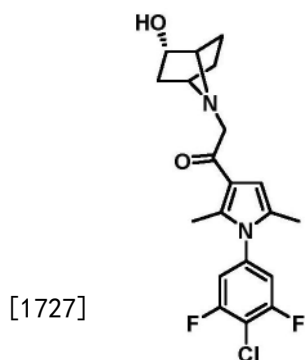
[1722] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯(223mg, 1.00mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用二乙基氯化铝(1.7mL, 1.50当量)处理。将所得混合物在0℃搅拌20分钟,并且然后用2-氯乙酰氯(0.113mL)分批处理。将反应混合物加热至室温并搅拌过夜,然后用水稀释。将两相混合物用二氯甲烷萃取,并且将合并的有机萃取物真空浓缩,制得349mg棕色液体状的粗制2-氯-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{14}H_{12}Cl_2FNO$ 的计算值:300(M+H);实测值:300。



[1724] C. (±)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮(117B)

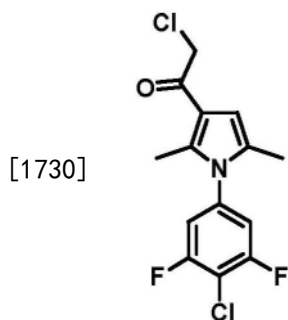
[1725] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入2-氯-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(349mg, 1.16mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(414mg, 3.00mmol)和外消旋(2R)-双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(165mg, 1.10mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中滤出固体,并且然后通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物:柱-XBridge Prep C18 OBD柱, 19\*250mm, 10μm;流动相A:水(10mmol/L  $NH_4HCO_3$ ),流动相B:乙腈,流速-25mL/min,梯度:在8分钟内15%B至60%B;检测器-254/220nm。此方法制得749mg(17%)白色固体状的(±)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮(117B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{20}H_{22}ClFN_2O_2$ 的计算值:377(M+H);实测值:377。 $^1H$  NMR(300MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$ 7.81-7.76(m, 1H), 7.63-7.59(m, 1H), 7.27-7.24(m, 1H), 6.46(s, 1H), 4.66(d,  $J=3.9$ Hz, 1H), 4.06-4.02(m, 1H), 3.52(s, 2H), 3.31-3.22(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.03-1.94(m, 2H), 1.97(s, 3H), 1.75-1.71(m, 1H), 1.54-1.45(m, 1H), 1.35-1.34(m, 1H), 0.80-0.76(m, 1H)。

[1726] 实例46B. (±)-1-(1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮(118B)



[1728] A. 1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯

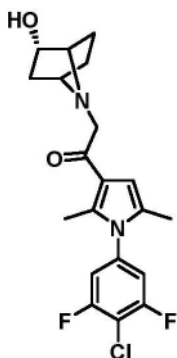
[1729] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中放入4-氯-3,5-二氟苯胺(10g, 61.1mmol)己烷-2,5-二酮(11.8g, 103mmol)、乙酸(50mL)和甲苯(50mL)的混合物。将反应混合物在110℃加热过夜,然后冷却至室温。将反应混合物真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得8g浅黄固体状的1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{12}H_{10}ClF_2N$ 的计算值:242(M+H);实测值:242。



[1731] B. 2-氯-1-(1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮

[1732] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯(240mg, 0.99mmol)、二乙基氯化铝(1.7mL, 1.50当量)和二氯甲烷(5mL)的混合物。将混合物冷却至0℃并且搅拌20分钟,然后用2-氯乙酰氯(167mg, 1.48mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌过夜,并且然后用水稀释。将两相混合物用二氯甲烷萃取,并且将合并的有机萃取物真空浓缩,制得331mg棕色液体状的粗制2-氯-1-(1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{14}H_{11}Cl_2F_2NO$ 的计算值:318(M+H);实测值:318。

[1733]

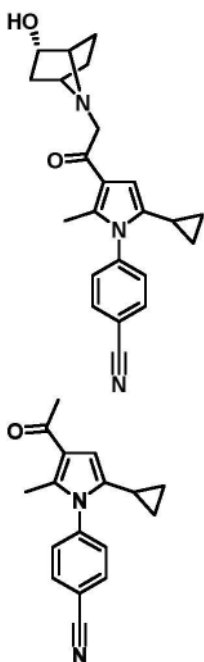


[1734] C. (±)-1-(1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮(118B)

[1735] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入2-氯-1-(1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙-1-酮(331mg, 1.04mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(414mg, 3.00mmol)和外消旋(2R)-双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(165mg, 1.10mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。从反应混合物中滤出固体,并且然后通过制备型HPLC在以下条件纯化粗制产物:柱-XBridge C18 OBD 19\*250mm, 10 $\mu$ m;流动相A-水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>),流动相B:乙腈;流速:20mL/min;梯度:在8分钟内40%B至70%B;检测器-254/220nm。此方法制得72mg (17%)白色固体状的(±)-1-(1-(4-氯-3,5-二氟苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙-1-酮(118B)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的计算值:395(M+H);实测值:395。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 7.57-7.54(m, 2H), 6.47(s, 1H), 4.66(d, J=3.9Hz, 1H), 4.06-4.02(m, 1H), 3.46(s, 2H), 3.25-3.23(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.00-1.94(m, 2H), 1.78-1.72(m, 1H), 1.54-1.46(m, 1H), 1.34-1.27(m, 1H), 0.80-0.75(m, 1H)。

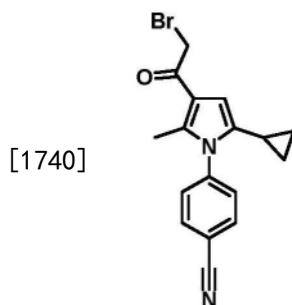
[1736] 实例47B. (±)-4-(5-环丙基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(98B)

[1737]



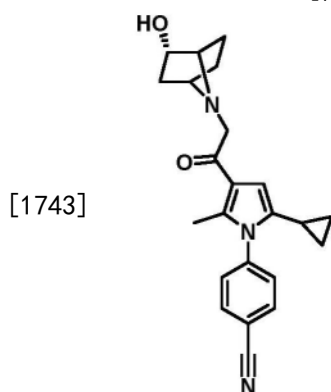
[1738] A. 4-(3-乙酰基-5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1739] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.0g, 2.86mmol, 中间体IB)、环丙基硼酸(300mg, 3.49mmol)、碳酸铯(2.74g, 8.41mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(180mg, 0.22mmol)、1,4-二噁烷(10mL)和水(2mL)的混合物。将反应混合物在80℃加热5小时,并且然后使其冷却,然后用乙酸乙酯(50mL)稀释。用盐水(2x30mL)洗涤混合物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为显影液,通过制备型TLC纯化剩余的残余物,制得500mg(66%)白色固体状的4-(3-乙酰基-5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O的计算值: 265(M+H); 实测值: 265。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88-7.82(m, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 6.21(s, 1H), 2.41(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.37-1.28(m, 1H), 0.76-0.68(m, 2H), 0.65-0.54(m, 2H)。



[1741] B. 4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1742] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(500mg, 1.89mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用二异丙基乙胺(980mg, 7.58mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(850mg)处理。将混合物在0℃搅拌1小时,并且然后加入N-溴琥珀酰亚胺(350mg, 1.97mmol)。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时,并且然后用水(20mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取混合物,并用盐水(2x20mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机相用无水硫酸钠干燥,并且真空浓缩,制得300mg(46%)棕色固体状的4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O的计算值: 343(M+H); 实测值: 343。

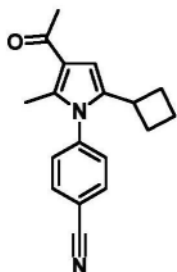
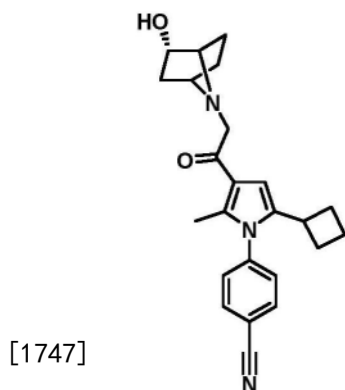


[1744] C. (±)-4-(5-环丙基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(98B)

[1745] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环丙基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(300mg, 0.87mmol)、外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(150mg, 1.33mmol)、碳酸钾(620mg, 4.49mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)

的混合物。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2x50mL)萃取混合物,并用盐水(2x25mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥并真空浓缩。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:流动相A-含0.05%三氟乙酸的水,流动相B-乙腈;流速-20 $\mu$ L/min;梯度-在8分钟内20%B至70%B;检测器-UV 254nm。此方法制得87mg(27%)白色固体状的(±)-4-(5-环丙基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(98B)。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{23}H_{25}N_3O_2$ 的计算值:376(M+H);实测值:376。 $^1H$  NMR(400MHz, $CH_3OH-d_4$ ): $\delta$ 7.98-7.96(m,2H),7.57-7.55(m,2H),6.41(s,1H),4.60-4.56(m,1H),4.52-4.51(m,1H),4.16-4.11(m,2H),2.61-2.55(m,2H),2.36(s,3H),2.25-1.18(m,1H),1.93-1.90(m,2H),1.51-1.47(m,1H),1.42-1.38(m,1H),0.73-0.69(m,2H),0.62-0.59(m,2H)。

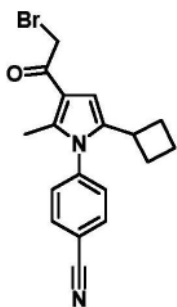
[1746] 实例48B. (±)-4-(5-环丁基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(108B)



[1748] A. 4-(3-乙酰基-5-环丁基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1749] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(530mg,1.51mmol,中间体IB)、碘化铜(I)(67mg,0.35mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (132mg,0.16mmol)和四氢呋喃(20mL)的混合物。然后将混合物用溴(环丁基)锌(3.6mL,0.70当量)的四氢呋喃溶液逐滴滴加处理。将所得混合物在60 $^{\circ}C$ 加热16小时,然后冷却至室温。用水(20mL)稀释反应混合物,用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。用盐水(2x20mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并且真空浓缩,制得95mg(23%)黄色固体状的4-(3-乙酰基-5-环丁基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{18}H_{18}N_2O$ 的计算值:279(M+H);实测值:279。

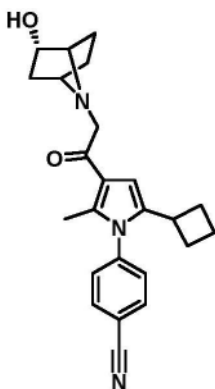
[1750]



[1751] B. 4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环丁基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1752] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-环丁基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(200mg, 0.72mmol)、二异丙基乙胺(370mg, 2.87mmol)和四氢呋喃(20mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后用三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(318mg, 1.43mmol)处理。将反应混合物在0℃搅拌1小时后,在30分钟内加入固体N-溴琥珀酰亚胺(382mg, 2.15mmol)。将所得混合物在0℃搅拌1小时,然后用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取含水混合物,用盐水(2x20mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机相用无水硫酸钠干燥,并且然后真空浓缩,制得120mg(47%)黄色油状的4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环丁基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{18}H_{17}BrN_2O$ 的计算值:357(M+H);实测值:357。

[1753]

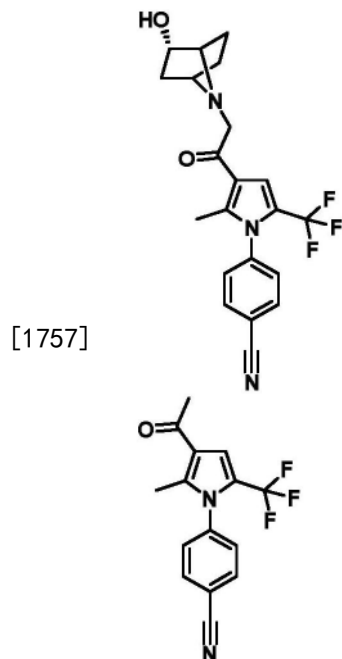


[1754] C. (±)-4-(5-环丁基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(108B)

[1755] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环丁基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(120mg, 0.34mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。向溶液中加入碳酸钾(139mg, 1.01mmol)和外消旋(1R, 2R, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇(75mg, 0.50mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后从混合物中滤出固体。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-XBridge C18 OBD Prep柱  $100\text{\AA}$ ,  $10\mu\text{m}$ ,  $19\text{mm} \times 250\text{mm}$ ;流动相-含10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 的水和乙腈(20%乙腈在8分钟内上升到67%);检测器-UV 254nm。此方法制得61mg(47%)黄色固体状的(±)-4-(5-环丁基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(108B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{24}H_{27}N_3O_2$ 的计算值:390(M+H);实测值:390。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 8.05(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.53(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.59(s, 1H), 4.68(d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.07(brs, 1H), 3.60(s, 2H), 3.28-3.23(m, 1H), 3.08-3.03(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.02-1.88(m, 6H), 1.78-1.71(m, 3H), 1.55-

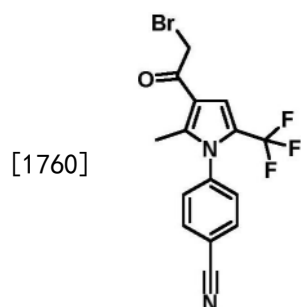
1.48(m,1H) ,1.36-1.31(m,1H) ,0.82-0.77(m,1H)。

[1756] 实例49B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(109B)



[1758] A. 4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

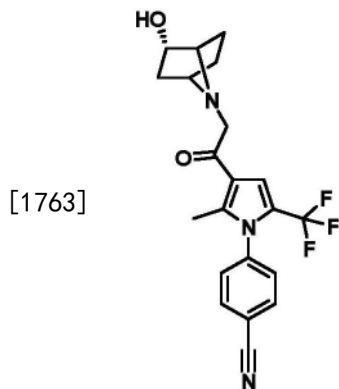
[1759] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(525mg,1.50mmol,中间体IB)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液。然后将溶液用碘化铜(I)(285mg,1.50mmol)和2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.15g,5.99mmol)处理。将所得混合物在100℃加热16小时,然后冷却至室温。将反应混合物用水稀释,并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:3)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得305mg(70%)黄色油状的4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.): $C_{15}H_{13}F_3N_2O$ 的计算值:293(M+H);实测值:293。



[1761] B. 4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1762] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(305mg,1.04mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后用三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(0.38mL)和二异丙基乙胺(0.52mL)处理。将混合物在0℃搅拌30分钟,并且然后加入固体N-溴琥珀酰亚胺(223mg,1.25mmol)。将所得混合物在0℃搅拌1小时,然后用盐水稀释。将含水混合物用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机萃取物浓缩,制得500mg棕色油状的粗制4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-

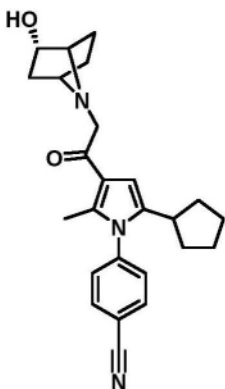
吡咯-1-基) 苜睛。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{15}H_{10}BrF_3N_2O$  的计算值: 371 (M+H); 实测值: 371。



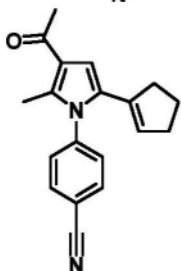
[1764] C. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛 (109B)

[1765] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛 (385mg, 1.04mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 溶液。向溶液中加入碳酸钾 (432mg, 3.13mmol) 和外消旋 (2R)-双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐 (235mg, 1.57mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后从混合物中滤出固体。将反应混合物真空浓缩并且通过制备型HPLC在以下条件纯化剩余的残余物: 柱-X Bridge BEH130 Prep C18 OBD柱, 19x250mm, 10 $\mu$ m; 流动相A: 含10mM  $NH_4HCO_3$  的水, 流动相B-乙腈; 流速: 20mL/min; 梯度: 在7分钟内37%B至47%B; 检测器-254nm。此方法制得159mg (38%) 白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)苜睛 (109B)。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{21}H_{20}F_3N_3O_2$  的计算值: 404 (M+H); 实测值: 404。 $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8.10 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.69 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.72 (brs, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 1H), 0.85-0.79 (m, 1H)。

[1766] 实例50B. (±)-4-(5-环戊基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苜睛 (110B)



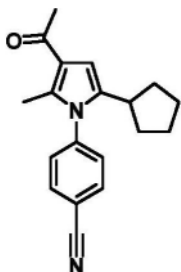
[1767]



[1770]

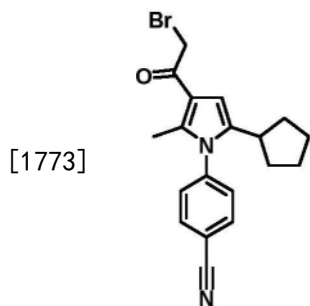
[1768] A. 4-(3-乙酰基-5-(环戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1769] 向维持在氮气惰性气氛下的10mL的密封管中放入4-(3-乙酰基-5-碘-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(500mg, 1.65mmol; 中间体IB)、(环戊-1-烯-1-基)硼酸(280mg, 2.50mmol)、碳酸铯(1.6g, 5.00mmol)、1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)的混合物。向混合物加入四(三苯基膦)钯(0)(190mg, 0.16mmol)并且将所得系统在100℃的微波中加热1小时在冷却至室温后, 将反应混合物真空浓缩, 并且通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1显影液)纯化剩余的残余物, 制得450mg(94%)棕色固体状的4-(3-乙酰基-5-(环戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{18}N_2O$ 的计算值: 291(M+H); 实测值: 291。



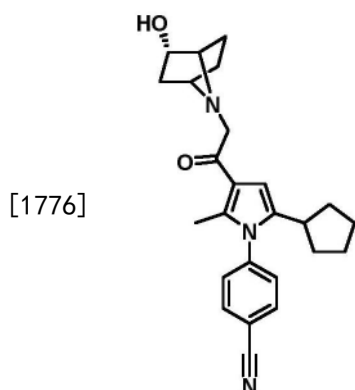
[1771] B. 4-(3-乙酰基-5-环戊基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1772] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-(环戊-1-烯-1-基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(450mg, 1.55mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液。向溶液中加入碳载钯(100mg, 1.13mmol), 并将所得混合物用氢气鼓泡。在氢气气氛下, 将反应混合物在室温搅拌10小时。从反应混合物中过滤出固体, 并且然后将滤液真空浓缩。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1显影液)纯化剩余的残余物, 制得300mg(66%)浅黄色固体状的4-(3-乙酰基-5-环戊基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{20}N_2O$ 的计算值: 293(M+H); 实测值: 293。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.10-8.02(m, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 6.89(s, 1H), 4.61-4.58(m, 1H), 2.53-2.47(m, 4H), 2.37(s, 2H), 2.25-2.17(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.79-1.69(m, 2H)。



[1774] C. 4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环戊基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1775] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(3-乙酰基-5-环戊基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(170mg, 0.58mmol)、二异丙基乙胺(225mg, 1.74mmol)和四氢呋喃(20mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后用三甲基甲硅烷基三氟甲基磺酸酯(194mg)处理。将所得混合物在0℃搅拌30分钟,并且然后加入N-溴琥珀酰亚胺(124mg, 0.70mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液。将反应混合物在0℃再搅拌2小时,然后用水(50mL)稀释。用二氯甲烷(3x20mL)萃取含水混合物,并将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥。将有机相真空浓缩,制得170mg(79%)浅黄色油状的4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环戊基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{19}BrN_2O$ 的计算值: 371(M+H); 实测值: 371。



[1777] D. (±)-4-(5-环戊基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(110B)

[1778] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-溴乙酰基)-5-环戊基-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(170mg, 0.46mmol)、外消旋(2R)-双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(140mg, 1.05mmol)、碳酸钾(194mg, 1.40mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的混合物。将反应混合物在室温搅拌13小时,然后真空浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=10:1显影液)纯化剩余的残余物,制得164mg(89%)浅黄色固体状的(±)-4-(5-环戊基-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(110B)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{25}H_{29}N_3O_2$ 的计算值: 404(M+H); 实测值: 404。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.05(d, J=8.4Hz, 2H), 7.59(d, J=8.0Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 4.67(d, J=4.0Hz, 1H), 4.08-4.03(m, 1H), 3.57(s, 2H), 3.27-3.26(m, 2H), 2.65-2.61(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.02-1.95(m, 2H), 1.76-1.73(m, 1H), 1.62-1.28(m, 11H), 0.81-0.76(m, 1H)。

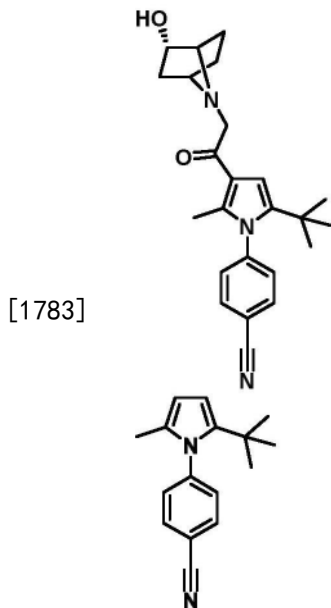
[1779] 使用实例47B至50B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

Cpd	数据
111B	(±)-4-(5-环己基-3-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苄腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 的计算值: 418 (M+H); 实测值: 418。 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 6H), 1.38-1.22 (m, 3H), 1.18-1.01 (m, 3H), 0.84-0.79 (m, 1H)。
112B	(±)-4-(3-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-5-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苄腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 的计算值: 378 (M+H); 实测值: 378。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.27-3.26 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.79-0.73 (m, 1H)。
114B	(±)-4-(5-( <i>仲</i> 丁基)-3-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苄腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 的计算值: 392 (M+H); 实测值: 392。 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CH <sub>3</sub> OH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.99-0.94 (m, 1H), 0.75-0.70 (m, 3H)。非对映异构体的混合物。

Cpd	数据
131B	(±)-4-(5-(3,3-二氟环丁基)-3-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苄腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 的计算值: 426 (M+H); 实测值: 426。 <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CH <sub>3</sub> OH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.28 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H)。

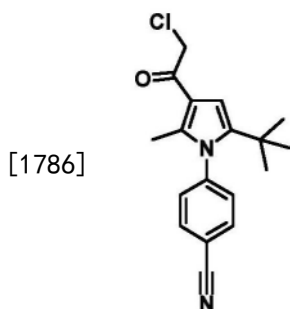
[1782] 实例51B. (±)-4-(5-(叔丁基)-3-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-

基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(113B)



[1784] A. 4-(2-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

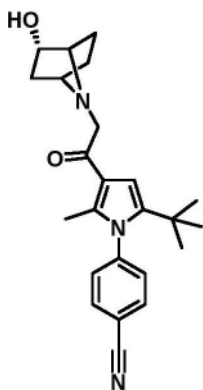
[1785] 向100mL的圆底烧瓶中放入6,6-二甲基庚烷-2,5-二酮(200mg, 1.28mmol)的甲苯(8mL)溶液。向溶液中加入4-氨基苄腈(302mg, 2.56mmol)和乙酸(5mL)。将反应混合物在110℃加热过夜,然后冷却至室温。用水(100mL)稀释反应混合物,并且然后用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过柱色谱法纯化剩余的残余物,制得170mg(56%)白色固体状的4-(2-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.81-7.76(m, 2H), 7.46-7.43(m, 2H), 6.02-6.01(m, 1H), 5.94-5.92(m, 1H), 1.84(s, 3H), 1.13(s, 9H)。



[1787] B. 4-(5-(叔丁基)-3-(2-氯乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1788] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(2-(叔丁基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(170mg, 0.71mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。向溶液中加入二乙基氯化铝(170mg, 1.40mmol)和2-氯乙酰氯(158mg, 1.40mmol)。将所得混合物在室温搅拌4小时,然后用碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取两相混合物,并且用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得270mg黄色固体状的4-(5-(叔丁基)-3-(2-氯乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O的计算值:315(M+H);实测值:315。

[1789]

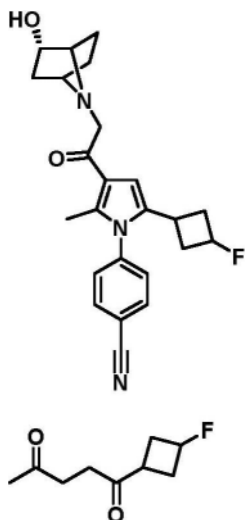


[1790] C. (±)-4-(5-(叔丁基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (113B)

[1791] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(5-(叔丁基)-3-(2-氯乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (270mg, 0.86mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。向溶液中加入外消旋(1R,2S,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐 (258mg, 1.72mmol) 和碳酸钾 (594mg, 4.30mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物: 柱-SunFire Prep C18, 19\*150mm 5 $\mu$ m; 流动相-含0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>的水和CH<sub>3</sub>CN (10% CH<sub>3</sub>CN在10分钟内上升到90%, 在1.5分钟内上升到95%, 在1.5分钟内下降到10%); 检测器-254nm。此方法制得102mg (30%) 浅黄色固体状的(±)-4-(5-(叔丁基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (113B)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值: 392 (M+H); 实测值: 392。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.05 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.66 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.80-0.75 (m, 1H)。

[1792] 实例52B. (±)-4-(5-(3-氟环丁基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (132B)

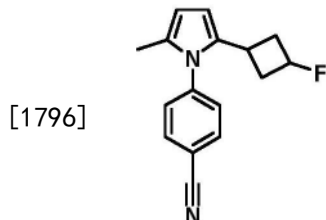
[1793]



[1794] A. 1-(3-氟环丁基)戊烷-1,4-二酮

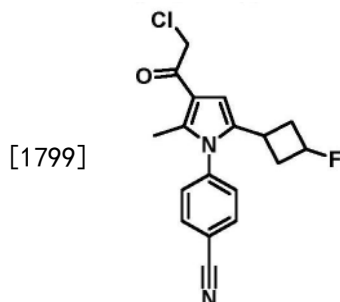
[1795] 向250mL的圆底烧瓶中放入3-氟环丁烷-1-甲醛 (3.46g, 34.0mmol) 的乙醇 (50mL) 溶液。向溶液中加入丁-3-烯-2-酮 (4.76g, 68.0mmol)、三乙胺 (10.3g, 102mmol) 和3-苄基-

5-(2-羟基乙基)-4-甲基-1,3-噁唑-3-鎓氯化物(1.84g,6.80mmol)。将所得混合物在80℃加热过夜,然后冷却至室温。将反应混合物真空浓缩,并将剩余的残余物重新溶解在乙酸乙酯(100mL)中。用盐水(3x100mL)洗涤混合物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得1g(17%)黄色油状的1-(3-氟环丁基)戊烷-1,4-二酮。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ5.04-4.91(m,0.5H),4.85-4.78(m,0.5H),2.80-2.66(m,5H),2.63-2.30(m,4H),2.15(s,3H)。



[1797] B.4-(2-(3-氟环丁基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

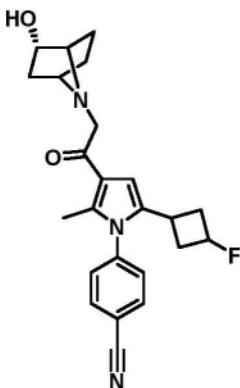
[1798] 向100mL的圆底烧瓶中放入1-(3-氟环丁基)戊烷-1,4-二酮(660mg,3.83mmol)的甲苯(6mL)溶液。向溶液中加入4-氨基苄腈(906mg,7.67mmol)和乙酸(5mL)。将所得混合物在100℃加热过夜,然后冷却至室温。用碳酸钠水溶液(100mL)稀释反应混合物,并且然后用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥,并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得700mg(72%)黄色固体状的4-(2-(3-氟环丁基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.77-7.74(m,2H),7.30-7.25(m,2H),6.04-6.01(m,1H),5.99-5.95(m,1H),2.52-2.39(m,3H),2.35-2.16(m,3H),1.99(s,3H)。



[1800] C.4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(3-氟环丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1801] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(2-(3-氟环丁基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(230mg,0.90mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。向溶液中加入2-氯乙酰氯(203mg,1.80mmol)和二乙基氯化铝(1.5mL,0.9M)。将反应混合物在室温搅拌3小时,然后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(3x100mL)萃取两相混合物,并且用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物,用无水硫酸钠使其干燥并真空浓缩,制得290mg(97%)浅黄色固体状的粗制4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(3-氟环丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS,ESI pos.):C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>2</sub>O的计算值:331(M+H);实测值:331。

[1802]



[1803] D. (±)-4-(5-(3-氟环丁基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (132B)

[1804] 向100mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(3-氟环丁基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (290mg, 0.88mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。向溶液中加入外消旋 (1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇 (264mg, 1.76mmol) 和碳酸钾 (607mg, 4.40mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-SunFire Prep C18, 19\*150mm 5 $\mu$ m;流动相-含0.05%三氟乙酸的水和CH<sub>3</sub>CN (10%CH<sub>3</sub>CN在10分钟内上升到30%,在2分钟内上升到100%,在1分钟内下降到10%);检测器-254nm。此方法制得17mg (5%) 白色固体状的(±)-4-(5-(3-氟环丁基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (132B) 和非对映异构体的混合物。质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值:408 (M+H);实测值:408。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 0.5H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 4H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 1H)。

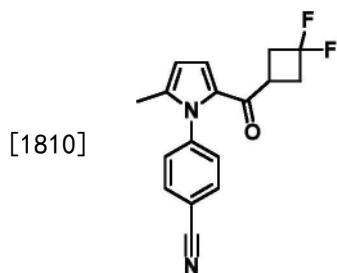
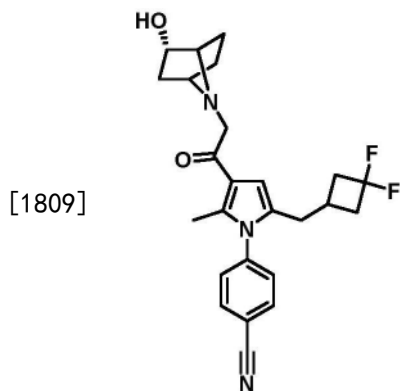
[1805] 使用实例51B和52B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件, 制备了以下代表本发明的化合物:

[1806]

Cpd	数据
142B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1S,2R,4R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-甲基环丙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 390 (M+H); 实测值: 390。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.53 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 1H), 0.86-0.72 (m, 5H), 0.52-0.46 (m, 1H)。非对映异构体的混合物。</p>
144B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-甲基噻唑-4-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 的计算值: 433 (M+H); 实测值: 433。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.85-0.74 (m, 1H)。</p>
145B	<p><b>(±)-4-(3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-(三氟甲基)噻唑-4-基)-1H-吡咯-1-基)苄腈</b></p> <p>质谱 (LCMS, ESI pos.): C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 的计算值: 487 (M+H); 实测值: 487。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 1H)。</p>

Cpd	数据
[1807] 146B	(±)-4-(3-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苄腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值: 419 (M+H); 实测值: 419。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.61 (m, 3H), 7.52 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.81-0.78 (m, 1H)。
147B	(±)-4-(3-(2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2-甲基噻唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡咯-1-基)苄腈 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 的计算值: 433 (M+H); 实测值: 433。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CH <sub>3</sub> OH- <i>d</i> <sub>4</sub> ): δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.51 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.46 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.03-0.99 (m, 1H)。

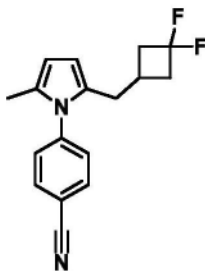
[1808] 实例53B. (±)-4-(5-((3,3-二氟环丁基)甲基)-3-(2-((2*R*)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1*H*-吡咯-1-基)苄腈 (135B)



[1811] A. 4-(2-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)-5-甲基-1*H*-吡咯-1-基)苄腈

[1812] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入3,3-二氟-N,N-二甲基环丁

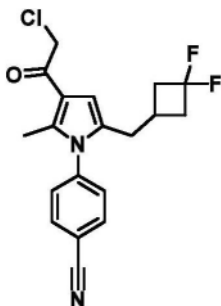
烷-1-甲酰胺 (2.15g, 13.2mmol) 和三氯氧化磷 (2.03g, 13.2mmol) 的混合物。将混合物在0℃保持1小时并搅拌。然后将4-(2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苕睛 (2.0g, 11.0mmol) 的氯仿 (30mL) 溶液加入到烧瓶中。将所得混合物加热至室温, 并且然后在80℃加热14小时。将反应混合物冷却至室温, 并且用水 (50mL) 稀释。用二氯甲烷 (2x50mL) 萃取所得混合物, 并且将合并的有机萃取物真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷 (1:30至1:20) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得3g (91%) 浅黄色固体状的4-(2-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基) 苕睛。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{17}H_{14}F_2N_2O$  的计算值: 301 (M+H); 实测值: 301。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.82-7.77 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.01 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 1H), 2.93-2.67 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。



[1813]

[1814] B. 4-(2-((3,3-二氟环丁基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基) 苕睛

[1815] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中放入4-(2-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基) 苕睛 (1.50g, 4.99mmol) 的乙腈 (100mL) 溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用硼烷/四氢呋喃溶液 (30mL, 6.00当量) 逐滴滴加处理。将所得混合物加热至室温, 并且然后在50℃加热1小时。冷却后, 用甲醇 (20mL) 稀释反应混合物并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷 (1:50至1:30) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得200mg (14%) 无色晶体状的4-(2-((3,3-二氟环丁基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基) 苕睛。质谱 (LCMS, ESI pos.):  $C_{17}H_{16}F_2N_2$  的计算值: 287 (M+H); 实测值: 287。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 7.82-7.78 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 5.96-5.90 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.53 (d, J=7.5Hz, 2H), 2.26-2.08 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)。

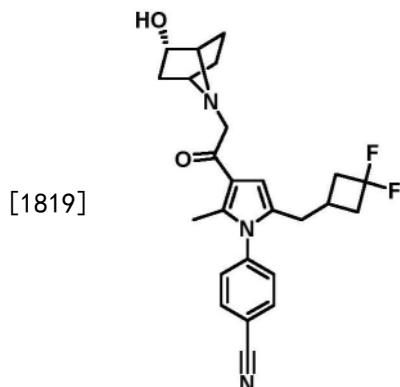


[1816]

[1817] C. 4-(3-(2-氯乙酰基)-5-((3,3-二氟环丁基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基) 苕睛

[1818] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的3颈圆底烧瓶中放入4-(2-((3,3-二氟环丁基)甲基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基) 苕睛 (200mg, 0.70mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液。将溶液冷却至0℃, 并且然后用二乙基氯化铝 (1.17mL, 1.50当量) 处理, 随后用2-氯乙酰氯 (118mg, 1.04mmol) 处理。将所得混合物在0℃搅拌2小时, 然后用冰水 (30mL) 稀释。通过加入碳酸钠水溶液将水相的pH调节至9。用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取两相混合物, 并且真空浓缩合并的有机萃取物。通过制备型TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1, 显影液) 纯化剩余的残余物, 制得150mg

(59%) 棕色油状的4-(3-(2-氯乙酰基)-5-((3,3-二氟环丁基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{19}H_{17}ClF_2N_2O$ 的计算值:363 (M+H); 实测值:363。



[1820] D. (±)-4-(5-((3,3-二氟环丁基)甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(135B)

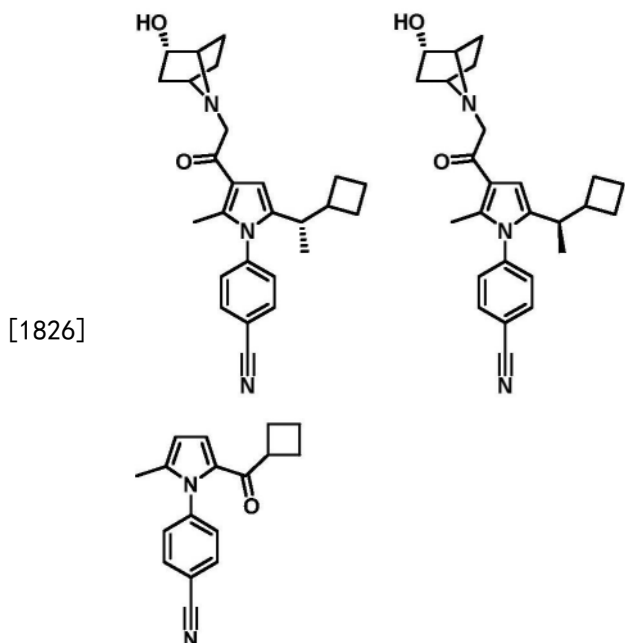
[1821] 向25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-氯乙酰基)-5-((3,3-二氟环丁基)甲基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg, 0.41mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(4.0g, 54.7mmol)溶液。向溶液中加入碳酸钾(304mg, 2.20mmol)和外消旋(1R,2R,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(164mg, 1.10mmol)。将所得混合物在室温搅拌14小时。真空浓缩反应混合物,并且通过制备型HPLC在以下条件纯化剩余的残余物:柱-X Bridge C18 OBD Prep柱100Å, 10μm, 19mm X 250mm;流动相A-水(10mmol/L  $NH_4HCO_3$ ),流动相B-乙腈;流速-20mL/min;梯度-在8分钟内45%B至75%B;254/220nm。此方法制得50mg(28%)白色固体状的(±)-4-(5-((3,3-二氟环丁基)甲基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(135)。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2$ 的计算值:440 (M+H); 实测值:440。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CH_3OH-d_4$ ): δ8.01-7.97(m, 2H), 7.54-7.50(m, 2H), 6.50(s, 1H), 4.90(s, 2H), 4.35-4.32(m, 1H), 3.52-3.44(m, 2H), 2.67-2.60(m, 2H), 2.55(d,  $J=7.5$ Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 2.27-2.10(m, 5H), 1.96-1.93(m, 1H), 1.73-1.68(m, 1H), 1.55-1.51(m, 1H), 1.03-0.99(m, 1H)。

[1822] 使用实例53B中的方法、以及本领域技术人员已知的试剂、起始原料和条件,制备了以下代表本发明的化合物:

Cpd	数据
[1823]	<p>133B</p> <p>(±)-4-(5-(环丁基甲基)-3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈</p> <p>质谱(LCMS, ESI pos.): <math>C_{25}H_{29}N_3O_2</math>的计算值:404 (M+H); 实测值:404。<math>^1H</math> NMR(400 MHz, <math>CH_3OH-d_4</math>): δ 7.97(d, <math>J=8.0</math> Hz, 2H), 7.49(d, <math>J=8.0</math> Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 4.91(s, 2H), 4.35-4.32(m, 1H), 3.85-3.77(m, 1H), 3.50(t, <math>J=4.2</math> Hz, 1H), 3.44(t, <math>J=4.9</math> Hz, 1H), 2.43-2.39(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.27-2.12(m, 2H), 2.04-2.02(m, 2H), 1.92-1.79(m, 3H), 1.76-1.72(m, 1H), 1.69-1.59(m, 3H), 1.03-0.98(m, 1H)。</p>

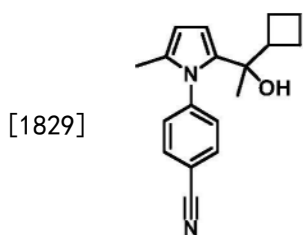
Cpd	数据
134B	(±)-4-(5-((3,3-二甲基环丁基)甲基)-3-(2-((1R,2R,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苕脞 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 的计算值: 432 (M+H); 实测值: 432。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.07 (brs, 1H), 3.56 (brs, 2H), 3.29 (brs, 2H), 2.35-2.22 (m, 6H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.35 (brs, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.82-0.80 (m, 1H)。
157B	(±)-4-(5-((1-氯环丁基)甲基)-3-(2-((1S,2R,4R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苕脞 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 的计算值: 438 (M+H); 实测值: 438。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.96 (brs, 2H), 7.48 (brs, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.61 (brs, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.13 (brs, 2H), 3.75 (brs, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.38-2.26 (m, 8H), 2.16-1.96 (m, 4H), 1.84 (brs, 1H), 1.67 (brs, 2H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.27-1.13 (m, 1H)。
158B	(±)-4-(5-(双环[1.1.1]戊烷-1-基甲基)-3-(2-((1R,2S,4S)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苕脞 质谱 (LCMS, ESI pos.): C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 的计算值: 416 (M+H); 实测值: 416。 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 7H), 1.00 (dd, <i>J</i> = 3.2, 12.4 Hz, 1H)。

[1825] 实例54B和55B. (±)-4-(5-((S)-1-环丁基乙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苕脞 (150) 和4-(5-((R)-1-环丁基乙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苕脞 (151B)



[1827] A. 4-(2-(环丁烷羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

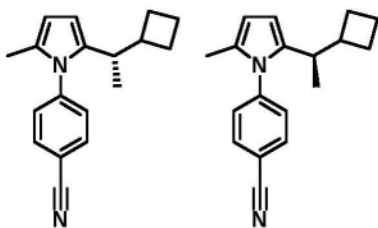
[1828] 向维持在氮气惰性气氛下的500mL的圆底烧瓶中放入三氯氧磷(8.13g, 53.0mmol)和N,N-二甲基环丁烷甲酰胺(4.5g, 35.4mmol)溶液。将溶液冷却至0°C并搅拌30分钟。然后将溶液用4-(2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(7.74g, 42.5mmol)的1,2-二氯乙烷(40mL)溶液处理。将所得混合物加热至室温,并且然后在80°C过夜。冷却至室温后,通过加入氢氧化钾水溶液将混合物的pH调节至10。用乙酸乙酯(2x200mL)萃取所得混合物,并且用盐水(3x200mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得4.2g(37%)黄色固体状的4-(2-(环丁烷羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{17}H_{16}N_2O$ 的计算值: 265 (M+H); 实测值: 265。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99-7.94 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.10 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.18 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 4H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 1H)。



[1830] B. 4-(2-(1-环丁基-1-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1831] 向维持在氮气惰性气氛下的250mL的圆底烧瓶中放入4-(2-(环丁烷羰基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.0g, 3.78mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液。用甲基溴化镁的乙醚溶液(1.52mL, 3M)处理溶液。将所得混合物在室温搅拌5小时,然后用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(2x100mL)萃取含水混合物,用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:1)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,制得600mg(57%)黄色固体状的4-(2-(1-环丁基-1-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.):  $C_{18}H_{20}N_2O$ 的计算值: 281 (M+H); 实测值: 281。

[1832]



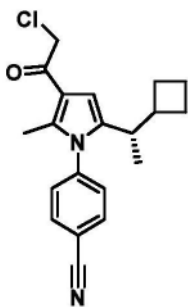
[1833] C. (S) -4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈和(R) -4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1834] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(2-(1-环丁基-1-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(600mg, 2.14mmol)、二氯甲烷(20mL)和三氟乙酸(4mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后用三乙基硅烷(4mL)处理。将所得混合物在0℃搅拌3小时,并且然后用碳酸氢钠水溶液(100mL)稀释。用二氯甲烷(2x100mL)萃取两相混合物,并且用盐水(3x100mL)洗涤合并的有机萃取物。有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。用乙酸乙酯/石油醚(1:4)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物,提供对映异构体混合物的产物。通过制备型SFC在以下条件分离对映异构体:柱-Phenomenex Lux Cellulose-3;流动相:己烷(0.1%二乙胺)/乙醇=99:1;检测器-UV 220nm。此方法制得150mg白色固体状的(R) -4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(第一峰)和135mg白色固体状的(S) -4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(第二峰)。没有为对映异构体各自确定手性中心的绝对立体化学,并且出于命名目的进行了任意分配。

[1835] (S) -4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈的分析数据:质谱(LCMS, ESI pos.): $C_{18}H_{20}N_2$ 的计算值:265(M+H);实测值:265。

[1836] (R) -4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈的分析数据:质谱(LCMS, ESI pos.): $C_{18}H_{20}N_2$ 的计算值:265(M+H);实测值:265。

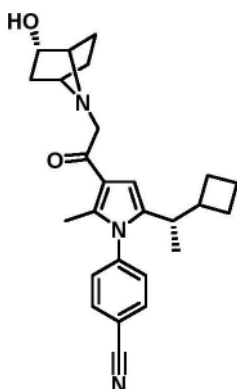
[1837]



[1838] D. (S) -4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(1-环丁基乙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1839] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的密封管中放入(S) -4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg, 0.57mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将溶液冷却至0℃,并且然后加入二乙基氯化铝(1mL)和2-氯乙酰氯(110mg, 0.97mmol)。将所得混合物在0℃搅拌2小时,然后用水(100mL)稀释。用二氯甲烷(1x100mL)萃取反应混合物,并且用碳酸钠水溶液(1x100mL)洗涤有机相。将有机相进一步用盐水(1x100mL)洗涤,并且然后真空浓缩,制得178mg(92%)棕色油状的(S) -4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(1-环丁基乙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): $C_{20}H_{21}ClN_2O$ 的计算值:341(M+H);实测值:341。

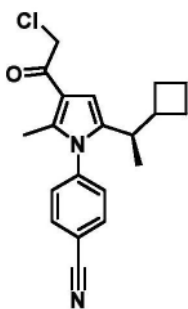
[1840]



[1841] E. (±)-4-(5-((S)-1-环丁基乙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (150B)

[1842] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入(S)-4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(1-环丁基乙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(178mg, 0.52mmol)、外消旋(1R,2S,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(156mg, 1.04mmol)、碳酸钾(359mg, 2.58mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)的混合物。将混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件(Waters)纯化粗产物:柱-SunFire Prep C18, 19\*150mm 5 $\mu$ m;流动相-含0.05%三氟乙酸的水和CH<sub>3</sub>CN(10%CH<sub>3</sub>CN在10分钟内上升到30%,在2分钟内上升到100%,在1分钟内下降到10%);检测器-UV 220/254nm。此方法制得65mg(31%)白色固体状的(±)-4-(5-((S)-1-环丁基乙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(150B)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值:418(M+H);实测值:418。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.09-8.06(m, 2H), 7.60-7.56(m, 2H), 6.47(s, 1H), 4.67(s, 1H), 4.05-4.03(m, 1H), 3.56-3.52(m, 2H), 3.28-3.24(m, 2H), 2.42-2.37(m, 1H), 2.32-2.28(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.98-1.87(m, 4H), 1.75-1.71(m, 2H), 1.60-1.41(m, 4H), 1.35-1.28(m, 1H), 0.83(d, J=6.8Hz, 3H), 0.80-0.76(m, 1H)。没有为对映异构体各自确定苄基手性中心的绝对立体化学,并且出于命名目的进行了任意分配。

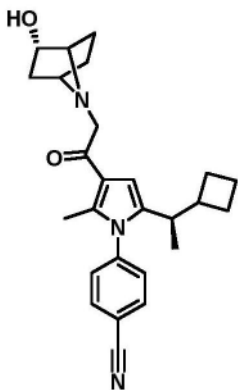
[1843]



[1844] F. (R)-4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(1-环丁基乙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1845] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的密封管中放入(R)-4-(2-(1-环丁基乙基)-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(150mg, 0.57mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。将溶液冷却至0 $^{\circ}$ C,并且然后加入二乙基氯化铝(1mL)和2-氯乙酰氯(110mg, 0.97mmol)。将所得混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌2小时,然后用水(100mL)稀释。用二氯甲烷(2x100mL)萃取混合物,并且用碳酸钠水溶液(1x100mL)洗涤合并的有机萃取物。将有机相进一步用盐水(1x100mL)洗涤,并且然后真空浓缩,制得178mg(92%)棕色油状的(R)-4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(1-环丁基乙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O的计算值:341(M+H);实测值:341。

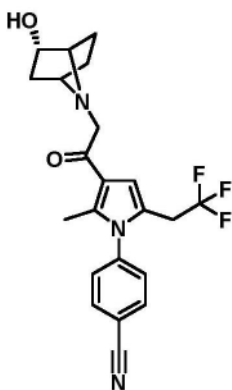
[1846]



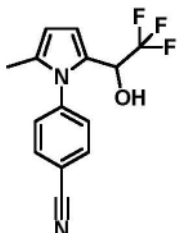
[1847] G. 4-(5-((R)-1-环丁基乙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈 (151B)

[1848] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入(R)-4-(3-(2-氯乙酰基)-5-(1-环丁基乙基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(167mg, 0.49mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。将溶液用外消旋(1R,2S,4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(147mg, 0.98mmol)和碳酸钾(338mg, 2.43mmol)处理。将所得混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-SunFire Prep C18, 19\*150mm, 5 $\mu$ m;流动相-含0.05%三氟乙酸的水和CH<sub>3</sub>CN(10%CH<sub>3</sub>CN在10分钟内上升到30%,在2分钟内上升到100%,在1分钟内下降到10%);检测器-254nm。此方法制得72mg(35%)白色固体状的4-(5-((R)-1-环丁基乙基)-3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(151)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值:418(M+H);实测值:418。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.09-8.06(m, 2H), 7.59-7.56(m, 2H), 6.47(s, 1H), 4.67(d, J=3.2Hz, 1H), 4.05-4.03(m, 1H), 3.56-3.52(m, 2H), 3.28-3.24(m, 2H), 2.42-2.37(m, 1H), 2.32-2.28(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.98-1.87(m, 4H), 1.75-1.71(m, 2H), 1.60-1.41(m, 4H), 1.35-1.25(m, 1H), 0.84-0.82(d, J=6.8Hz, 1H), 0.80-0.76(m, 1H)。

[1849] 实例56B. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(115B)

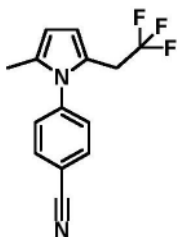


[1850]



[1851] A. 4-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

[1852] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(2-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.08g, 5.14mmol, 来自实例11B)、三甲基(三氟甲基)硅烷(1.09g, 7.69mmol)和四氢呋喃(30mL)的混合物。将混合物冷却至0℃, 并且然后用TBAF(13mg, 0.05mmol)处理。将所得混合物加热至室温并搅拌2小时, 然后用1M氯化氢水溶液(30mL)稀释。将反应混合物在室温搅拌过夜, 并且然后用盐水稀释。用乙酸乙酯(3x30mL)萃取含水混合物, 并且用无水硫酸钠干燥合并的有机萃取物。将有机相真空浓缩, 并用乙酸乙酯/石油醚(1:6)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得1.62g白色固体状的半粗制4-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.89-7.83(m, 2H), 7.55-7.46(m, 2H), 6.53-6.52(m, 1H), 6.11-6.10(m, 1H), 4.57-4.52(m, 1H), 2.24(s, 1H), 2.08(s, 3H)。

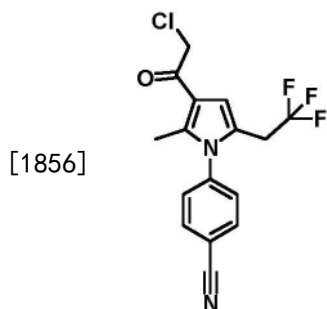


[1853]

[1854] B. 4-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈

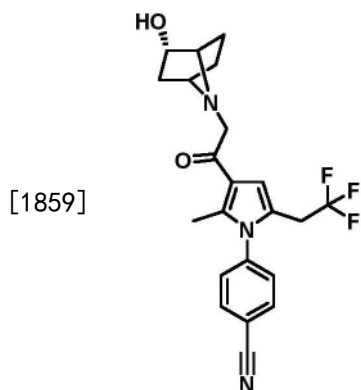
[1855] 向维持在氮气惰性气氛下的100mL的圆底烧瓶中放入4-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈(1.4g, 5.00mmol)、三氟乙酸(1.14g, 10.0mmol)和二氯甲烷(50mL)的混合物。将混合物冷却至0℃, 并且然后用三乙基硅烷(5.8g, 50.0mmol)处理。将所得物加热至室温并搅拌1小时, 然后用碳酸氢钠水溶液稀释。将两相混合物用二氯甲烷(3x30mL)萃取, 并将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥。将有机相真空浓缩, 并用乙酸乙酯/石油醚(1:8)作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化剩余的残余物, 制得132mg(10%)黄色油状的4-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>的计算值: 265(M+H); 实测值: 265。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.83-7.78(m, 2H),

7.35-7.32 (m, 2H), 6.27 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.04 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.18 (q, J=9.0Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。



[1857] C. 4-(3-(2-(氯乙酰基)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄基)苄腈

[1858] 向维持在氮气惰性气氛下的50mL的圆底烧瓶中放入4-(2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄基(210mg, 0.795mmol)、2-氯乙酰氯(134mg, 1.20mmol)和二氯甲烷(10mL)的混合物。将混合物冷却至0℃,并且然后用二乙基氯化铝(144mg, 1.20mmol)处理。将所得混合物加热至室温并搅拌2小时,然后将其用盐水稀释。将两相混合物用二氯甲烷(3x30mL)萃取,并将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥。将有机相真空浓缩,并用乙酸乙酯/石油醚(1:5)作为洗脱剂,通过柱色谱法纯化剩余的残余物,制得172mg (64%)黄色油状的4-(3-(2-(氯乙酰基)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄基)苄腈。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O的计算值:341 (M+H);实测值:341。



[1860] D. (±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄基(115B)

[1861] 向维持在氮气惰性气氛下的25mL的圆底烧瓶中放入4-(3-(2-(氯乙酰基)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄基(180mg, 0.53mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。然后将溶液用碳酸钾(146mg, 1.05mmol)和外消旋(1R, 2S, 4S)-7-氮杂双环[2.2.1]庚-2-醇盐酸盐(119mg, 0.80mmol)处理。将所得混合物在室温搅拌过夜。通过制备型HPLC在以下条件纯化粗产物:柱-X Bridge Prep C18 OBD柱19\*150nm;流动相-水(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和乙腈(在10分钟内30%乙腈上升到60%);检测器-UV 254nm。此方法制得115mg (52%)白色固体状的(±)-4-(3-(2-((2R)-2-羟基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙酰基)-2-甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡咯-1-基)苄基(115B)。质谱(LCMS, ESI pos.): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的计算值:418 (M+H);实测值:418。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.67 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.70

(m, 1H) , 1.53-1.49 (m, 1H) , 1.34-1.27 (m, 1H) , 0.79-0.75 (m, 1H) 。

[1862] 实例57B:Usp14抑制测定

[1863] 使用先前描述的方法[B.H.Lee等人Nature 2010,467(9),179,其内容以引用方式明确并入本文],选择化合物,本文所述抑制USP14的化合物,如表5所示。下表中的“I”表示 $IC_{50} > 0.5\mu M$ ,下表中的“II”表示 $IC_{50}$ 在 $0.05\mu M$ 至 $0.5\mu M$ 之间,以及“III”表示 $IC_{50} < 0.05\mu M$ 。下表中的 $IC_{50}$ 值代表至少两次实验测定的平均值。

[1864] 表5.

化合物编号	Usp14 活性
1B	I
2B	III
3B	III
4B	III
5B	I
6B	III
7B	III
8B	III
9B	III
10B	III
11B	I
12B	III
13B	III
14B	III
15B	III
16B	I
17B	II
18B	II
19B	I
20B	III
21B	II
22B	III
23B	III
24B	II
25B	II
26B	III
27B	III
28B	III
29B	III
30B	III
31B	II
32B	II
33B	I
34B	III
35B	III
36B	
37B	III
38B	III
39B	III
40B	III
41B	III
42B	III
43B	III
44B	III

[1865]

[1866]

化合物编号	Usp14 活性
45B	III
46B	II
47B	III
50B	II
51B	III
52B	III
53B	III
54B	III
55B	III
56B	II
57B	II
63B	I
64B	II
66B	II
67B	II
68B	II
69B	II
70B	II
71B	I
72B	I
73B	I
74B	I
75B	II
76B	II
77B	II
78B	II
79B	I
80B	III
81B	II
82B	II
83B	II
84B	II
85B	II
86B	II
87B	II
88B	II
89B	II
90B	III
91B	II
92B	II
94B	II
95B	I
96B	II
97B	II
98B	II
99B	I

[1867]

化合物编号	Usp14 活性
100B	I
101B	II
102B	I
103B	I
104B	II
105B	I
106B	II
107B	II
108B	III
109B	II
110B	II
111B	II
112B	II
113B	II
114B	II
115B	II
116B	II
117B	II
118B	I
119B	II
120B	III
121B	II
122B	II
124B	II
125B	II
126B	II
127B	I
128B	III
129B	II
130B	II
131B	II
132B	III
133B	III
134B	III
135B	III
136B	III
137B	III
138B	I
139B	I
140B	II
141B	I
142B	II
143B	II
144B	II
145B	I
146B	I

	化合物编号	Usp14 活性
	147B	II
	148B	I
	149B	II
[1868]	150B	II
	151B	I
	153B	III
	155B	II
	156B	III
	157B	II
	158B	I

[1869] 尽管已经参考本发明的优选实施例对本发明进行具体地示出和描述,但是本领域技术人员将理解,在不脱离所附权利要求书所涵盖的本发明范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。