(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111868037 B
(45)授权公告日 2023.10.13

(21)申请号 201980019725.6

(22)申请日 2019.04.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111868037 A

(43)申请公布日 2020.10.30

(30)优先权数据
62/654,628 2018.04.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.16

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/015392 2019.04.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/198692 EN 2019.10.17

(73)专利权人 拉夸里亚创药株式会社
地址 日本爱知县

(72)发明人 大见仁 松下岳史 安藤一男
山口龙一 福元豊 真柄良平
山岸龙也 竹藤干人

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002
专利代理师 张晶 谢顺星

(51)Int.Cl.
C07D 235/26(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5383(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 491/107(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)

(56)对比文件
WO 2011092293 A2,2011.08.04
WO 02100863 A1,2002.12.19 (续)

审查员 高原

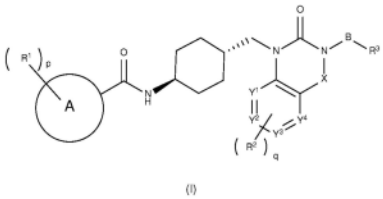
权利要求书48页 说明书377页

(54)发明名称

作为CRHR2拮抗剂的稠合环状脲衍生物

(57)摘要

本发明涉及一种稠合环状脲衍生物，其对CRHR1和/或CRHR2具有拮抗活性，并且可用于预防或治疗CRHR1和/或CRHR2相关病症及疾病。本发明还涉及一种包含这些化合物的药物组合物和这些化合物及组合物在预防或治疗CRHR1和/或CRHR2相关疾病中的用途。[化学式1]



(I)

CN 111868037 B

[转续页]

[接上页]

(56)对比文件

CN 102753527 A,2012.10.24

WO 2013160317 A2,2013.10.31

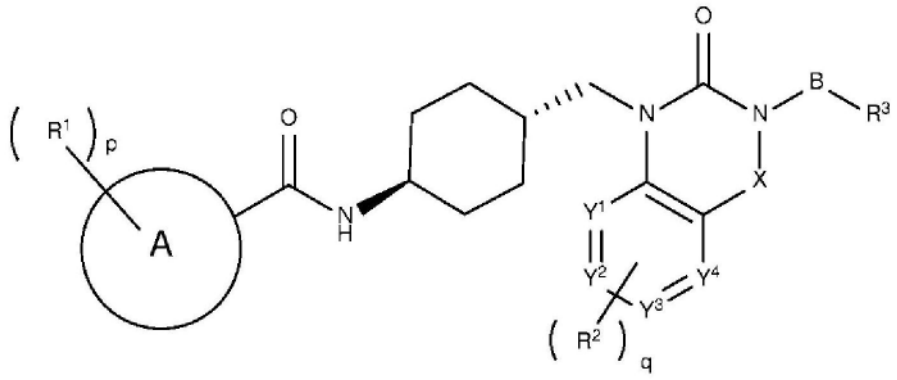
CN 101696208 A,2010.04.21

CN 102143940 A,2011.08.03

WO 2006044821 A1,2006.04.27

BECK,J.P.等.PURIN-8-ONESAS CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE(CRH-R1) RECEPTOR ANTAGONISTS.Bioorganic &amp Medicinal Chemistry Letters.1999,第9卷(第7期),967-972.

1.一种下述式(I)的化合物或其药理学上可接受的盐，



(I)

其中：

A是苯基或具有1或2个N杂原子的5-10元杂芳基；

R^1独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)卤素、(3)C_{1-6}烷基、(4)C_{3-7}环烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(6)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、(7)-NHC_{1-6}烷基、(8)-N(C_{1-6}烷基)$_2$及(9)-NHC_{3-7}环烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、所述-NHC_{1-6}烷基、所述-N(C_{1-6}烷基)$_2$或所述-NHC_{3-7}环烷基未经取代或被独立地选自包括卤素及羟基的组中的一个以上的取代基取代；

p是1、2或3；

R^2独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基及(6)-CN；

q是1、2或3；

Y^1、Y^2、Y^3及Y^4独立地选自包括CH、CR^2及N的组中，

氮原子数同时最多为两个；

X是化学键或CH_2；

B是化学键、-C_{1-3}亚烷基-、-C_{1-3}亚烷基-O-或-CH_2-(C=O)-；

R^3选自包括以下基团的组中：

(1)苯基、(2)5～6元杂芳基，具有1～3个独立地选自O、N及S中的杂原子、(3)8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基，具有1～4个独立地选自O、N及S中的杂原子、(4)5～6元饱和杂环基，具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子及(5)茚满基；其中所述苯基、所述5～6元杂芳基、所述8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基、所述5～6元饱和杂环基或所述茚满基未经取代或被独立地选自R^4中的一个以上的取代基取代；

R^4独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(6)C_{2-6}烯基、(7)C_{3-7}环烷基、(8)-O-C_{3-7}环烷基、(9)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷氧基、(10)-(C=O)-R^5、(11)-(C=O)-NR^5R^6、(12)-NR^5(C=O)R^6、(13)-NR^5R^6、(14)苯基、(15)杂环基，其为具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子的4～7元部分不饱和或饱和杂环、(16)-O-C_{3-6}饱和杂环基、(17)5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、(18)5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷氧基、(19)-NR^5-S(O)$_2R^6$、(20)-S(O)$_2$-R^5、(21)-CN、(22)硝基、(23)5～6元杂芳基、(24)-O-5～6元杂芳基、(25)-S-C_{1-6}烷基、(26)-O-C_{1-6}烷基-

(C=O)-NR^5R^6及(27)-(C=O)-NR^5OC_{1-6}烷基，

其中所述C_{1-6}烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述-O-C_{3-7}环烷基或所述-S-C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、-NR^5R^6、-O-C_{1-6}烷基及C_{3-7}环烷基中的一个以上的取代基取代，并且

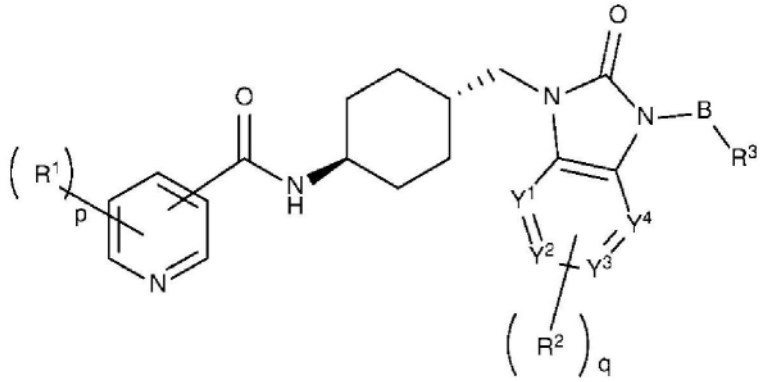
所述苯基、所述杂环基、所述-O-C_{3-6}饱和杂环基、所述5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、所述5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷氧基、所述5～6元杂芳基或所述-O-5～6元杂芳基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及-(C=O)-R^5的组中的一个以上的取代基取代；

R^5独立地选自包括(1)氢及(2)C_{1-6}烷基的组中，

R^6独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)C_{1-6}烷基、(3)C_{3-7}环烷基、(4)4～6元饱和杂环基、(5)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、(6)4～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、(9)5～6元杂芳基及(10)5～6元杂芳基C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述4～6元饱和杂环基、所述C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、所述4～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、所述5～6元杂芳基或所述5～6元杂芳基C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和羟基C_{1-6}烷基的组中的一个以上的取代基取代；或R^5可以与R^6形成4～7元环，所述R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基；或R^5可以与R^6形成7～11元螺环，所述R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基；其中所述4～7元环或所述7～11元螺环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基及C_{1-6}卤代烷氧基的组中的一个以上的取代基取代。

2.根据权利要求1所述的下述式(II)的化合物或其药理学上可接受的盐，其中，



(II)

其中：

R^1独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)卤素、(3)C_{1-6}烷基、(4)C_{3-7}环烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(6)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、(7)-NHC_{1-6}烷基、(8)-N(C_{1-6}烷基)$_2$及(9)-NHC_{3-7}环烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、所述-NHC_{1-6}烷基、所述-N(C_{1-6}烷基)$_2$或所述-NHC_{3-7}环烷基未经取代或被独立地选自包括卤素及羟基的组中的一个以上的取代基取代；

p是1、2或3；

R^2独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)卤素、(4)C_{1-6}烷基及(6)-CN；

q是1、2或3；

Y^1、Y^2、Y^3及Y^4独立地选自包括CH、CR^2及N的组中，

氮原子数同时最多为两个；

B是化学键、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2-(C=O)-$；

R^3选自包括以下基团的组中：

(1)苯基、(2)5～6元杂芳基，具有1～3个独立地选自O、N及S中的杂原子、(3)8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基，具有1～4个独立地选自O、N及S中的杂原子，和(4)6元饱和杂环基，具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子；其中所述苯基、所述5～6元杂芳基、所述8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基、所述6元饱和杂环基未经取代或被独立地选自R^4中的一个以上的取代基取代；

R^4独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)$-O-C_{1-6}$烷基、(6)C_{2-6}烯基、(7)C_{3-7}环烷基、(8)$-O-C_{3-7}$环烷基、(9)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷氧基、(10)$-(C=O)-R^5$、(11)$-(C=O)-NR^5R^6$、(12)$-NR^5(C=O)R^6$、(13)$-NR^5R^6$、(14)苯基、(15)杂环基，其为具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子的4～7元部分不饱和或饱和杂环、(16)$-O-C_{3-6}$饱和杂环基、(17)5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、(18)5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷氧基、(19)$-NR^5-S(O)_2R^6$、(20)$-S(O)_2-R^5$、(21)-CN、(22)硝基、(23)5～6元杂芳基、(24)-O-5～6元杂芳基、(25)$-S-C_{1-6}$烷基、(26)$-O-C_{1-6}$烷基$-(C=O)-NR^5R^6$及(27)$-(C=O)-NR^5OC_{1-6}$烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述$-O-C_{1-6}$烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述$-O-C_{3-7}$环烷基或所述$-S-C_{1-6}$烷基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、$-NR^5R^6$、$-O-C_{1-6}$烷基及C_{3-7}环烷基中的一个以上的取代基取代，其中所述苯基、所述杂环基、所述$-O-C_{3-6}$饱和杂环基、所述5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、所述5～6元饱和杂环基C_{1-6}烷氧基、所述5～6元杂芳基或所述-O-5～6元杂芳基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基及$-(C=O)-R^5$中的一个以上的取代基取代；

R^5独立地选自包括(1)氢及(2)C_{1-6}烷基的组中，

R^6独立地选自包括以下基团的组中：

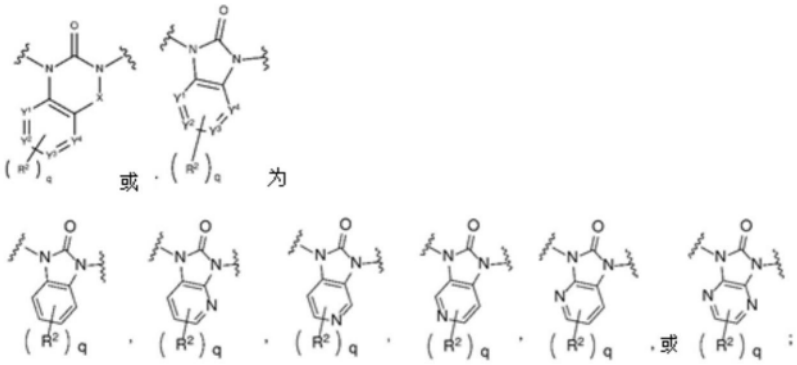
(1)氢、(2)C_{1-6}烷基、(3)C_{3-7}环烷基、(4)4～6元饱和杂环基、(5)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、(6)4～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、(9)5～6元杂芳基及(10)5～6元杂芳基C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述4～6元饱和杂环基、所述C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、所述4～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、所述5～6元杂芳基或所述5～6元杂芳基C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基的组中的一个以上的取代基取代；或R^5可以与R^6形成4～7元环，R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基；其中所述4～7元环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基及C_{1-6}卤代烷氧基的组中的一个以上的取代基取代。

3.根据权利要求1所述的化合物或其药理学上可接受的盐，其中，

R^1独立地选自包括以下基团的组中：

(1)氢、(2)卤素及(3)C_{1-6}烷基；其中所述C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自包括卤素及羟基的组中的一个以上的取代基取代。

4.根据权利要求1所述的化合物或其药理学上可接受的盐，其中，



。

5.根据权利要求1所述的化合物或其药理学上可接受的盐,其中,

B是化学键或-CH_2-;

R^3选自包括以下基团的组中:

(1)苯基、(2)5～6元杂芳基,选自吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪及嘧啶,以及(3)8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基,其具有1～4个独立地选自O、N及S中的杂原子且选自吲哚、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吲唑、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶、苯并噁唑及2,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶中,其中所述苯基、所述5～6元杂芳基或所述8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基未经取代或被独立地选自R^4中的一个以上的取代基取代;

R^4独立地选自包括以下基团的组中:

(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(7)C_{3-7}环烷基、(8)-O-C_{3-7}环烷基、(10)-(C=O)-R^5、(11)-(C=O)-NR^5R^6、(13)-NR^5R^6、(14)苯基及(23)5～6元杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基或所述-O-C_{3-7}环烷基未经取代或被独立地选自卤素及羟基中的一个以上的取代基取代;其中所述苯基或所述5～6元杂芳基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基及-(C=O)-R^5中的一个以上的取代基取代;

R^6独立地选自包括以下基团的组中:

(1)氢、(2)C_{1-6}烷基、(3)C_{3-7}环烷基、(4)4～6元饱和杂环基、(5)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、(6)4～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、(9)5～6元杂芳基及(10)5～6元杂芳基C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述4～6元饱和杂环基、所述C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、所述4～6元饱和杂环基C_{1-6}烷基、所述5～6元杂芳基或所述5～6元杂芳基C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基的组中的一个以上的取代基取代;或R^5可以与R^6形成4～7元环,其中R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基;其中所述4～7元环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基及C_{1-6}卤代烷氧基的组中的一个以上的取代基取代。

6.根据权利要求1所述的化合物或其药理学上可接受的盐,其中,所述化合物选自包括以下基团的组中:

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(甲基氨甲酰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-羟乙基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-

基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯乙基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

2-(2-羟乙基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-乙基-2H-吲唑-3-羧酰胺；

2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-羟乙基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧

代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-乙烯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(2-溴吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-乙酰基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-乙烯基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-苯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-羟丙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)吗啉代)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-(4-((3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-

基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((环丙基甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-二氟环丁基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-(4-((3-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-(4-((3-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(5-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丁基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氰基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡

啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(1H-吲哚-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-环丙基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；及

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。

7.根据权利要求1所述的化合物或其药理学上可接受的盐，其中，

所述化合物选自包括以下基团的组中：

N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并

[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-乙烯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-乙烯基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-苯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-羟丙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((环丙基甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-二氟环丁基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-(4-((3-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-(4-((3-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪

唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丁基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

反式-5-氯-N-(4-((3-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

反式-5-氯-N-(4-((3-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

反式-5-氯-N-(4-((3-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

反式-5-氯-N-(4-((3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(2-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

反式-5-(3-((4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-环丙基吡啶甲酰胺;

反式-5-氯-N-(4-((3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

反式-N-(4-((3-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

反式-N-(4-((3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(二氢苯并哌喃-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1',2'-二甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯

并[d]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(哒嗪-3-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(异噁唑-3-基甲基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(噁唑-4-基甲基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-乙基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹唑啉-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-([2,3'-联吡啶]-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-溴-2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((1'-甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3'-甲基-2-氧代-3'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2',3'-二甲基-2-氧代-3'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,

3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基-2H-吲唑-3-羧酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基苯甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-溴-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-硝基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺；

6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺；

6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,N-二甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-3-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡

啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-环丙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺；

5-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丁基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基-3-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-

苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-醛基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(5-溴-2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(噻唑-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-环丙基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(2-甲氧基乙基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-环丁基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1'-甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二甲基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(甲氧基甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(甲氧基甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-

1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-苯基-1H-吲唑-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(2,2-二氟乙基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-

1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1'-甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(1,8-萘啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹唑啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,1-二甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,N,1-三甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3'-甲基-2-氧代-3'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-氟乙基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2,2-二氟乙基)吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)硫代)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二

氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲氧基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-氨基-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(1,5-萘啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹唑啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-吗啉代苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(异噁唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡

啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-苯氧基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺；

N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二

氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙烷羧酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(3-氧代吗啉)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(噁唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(噻唑-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-吗啉代吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氯-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡嗪-2-羧酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧

代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-溴-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(2,5-二氯烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-氟乙基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-乙基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

3-氯-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,6-二甲基吡啶甲酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(环丙基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-吗啉代苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(噁唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧

代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(噻唑-5-基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-环丙基吡啶甲酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-羟乙基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(甲基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基喹啉-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡

啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二

氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-脲基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-吗啉代吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2-氧

代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟丙基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(2-(2-羟基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-羟乙基)氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-

1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡

啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;及

5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。

8.一种权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐的用途,所述用途用于制备治疗CRHR1和/或CRHR2相关症状或病症的药物。

9.根据权利要求8所述的用途,其中,

所述症状或病症选自包括胃肠疾病、重度抑郁症、精神分裂症、神经退行性疾病、疼痛、食欲不振和进食障碍、睡眠障碍、认知障碍、炎症、生育障碍、性功能障碍、早产、非炎性泌尿生殖系统疾病、过敏性疾病、肥大细胞激活症、皮质醇增多症、呕吐、神经毒性损伤、脱发、心脏病及这些的组合的组中。

10.根据权利要求9所述的用途,其中,

所述心脏病选自包括急性及慢性心力衰竭、心血管疾病、高血压、心肌梗塞、冠状动脉疾病及腹主动脉瘤的组中。

11.一种药物组合物,其包含:

权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐,以及药理学上可接受的载体。

12.一种用于制备药物组合物的方法,其包括:

混合权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐以及药理学上可接受的载体或赋形剂的步骤。

作为CRHR2拮抗剂的稠合环状脲衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种稠合环状脲衍生物,其对促肾上腺皮质素释放激素受体1(CRHR1)及促肾上腺皮质素释放激素受体2(CRHR2)均具有拮抗活性,并且其可用于治疗或预防CRHR1和/或CRHR2相关病症及疾病。本发明还涉及一种包含这些化合物的药物组合物和这些化合物及组合物在预防或治疗CRHR1和/或CRHR2相关疾病中的用途。

背景技术

[0002] 促肾上腺皮质素释放激素受体(CRHR)还被称为促肾上腺皮质素释放因子受体(CRFR),是一种与促肾上腺皮质素释放激素(CRH)结合的G蛋白偶联受体家族(非专利文献1:Hauger RL等人,Pharmacol.Rev.55(1):21-6,2003)。该家族中存在被称为1型和2型的两种受体,分别通过不同的基因被编码(分别为CRHR1及CRHR2)。CRHR在应激反应是一种重要的介质。(非专利文献2:Grammatopoulos DK等人,Trends Endocrinol.Metab.13(10):436-44,2002)。被称为促肾上腺皮质的脑下垂体前叶的细胞表达受体,并且在受到刺激时分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)。促肾上腺皮质素释放激素(CRH)的这种结合会激活下丘脑-垂-肾上腺(HPA)轴,是对压力的战斗或逃避这两种反应中的一种。(非专利文献3:Aguilera G等人,Neuroendocrinology.43(1):79-88,1986)。CRHR还存在于杏仁核、蓝斑核及海马体等大脑的其他区域。由早期生活压力诱发的CRH导致的CRHR的慢性激活会成为成年后记忆缺陷、学习障碍及焦虑的原因已得到了证实。

[0003] 最近,据Takefuji等人的报告,GPCR促肾上腺皮质素释放激素受体2(CRHR2)在心脏具有高度表达,并加速心力衰竭(非专利文献4:Takefuji等人,J.Experimental Medicine,214,1877-1888,2017)。该结果表明CRHR2可能是一种治疗慢性心力衰竭的有望的治疗目标。

[0004] 本发明的稠合环状脲衍生物是CRHR1及CRHR2双重拮抗剂,并且可应用于多种治疗中。更具体而言,本发明的稠合环状脲衍生物显示出优异的CRHR2拮抗活性。

[0005] 引用文献

[0006] 非专利文献

[0007] 非专利文献1:Hauger RL等人,Pharmacol.Rev.55(1):21-6,2003

[0008] 非专利文献2:Grammatopoulos DK等人,Trends Endocrinol.Metab.13(10):436-44,2002

[0009] 非专利文献3:Aguilera G等人,Neuroendocrinology.43(1):79-88,1986

[0010] 非专利文献4:Takefuji等人,J.Experimental Medicine,214,1877-1888,2017

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1:WO2011/092293

[0013] 专利文献2:WO2011/095450

发明内容

[0014] 发明要解决的技术课题

[0015] 本发明的目的在于提供一种作为良好的候选药物的新型CRHR1及CRHR2双重拮抗剂。优选化合物应与CRHR1及CRHR2牢固结合，而对其他CRHR显示出低亲和力。这些化合物具有吸收、分布、代谢及排泄等优异的药代动力学特征。这些化合物无毒性且几乎无副作用。而且，理想的获选药物应以稳定、不吸湿及易于制备的物理形态存在。

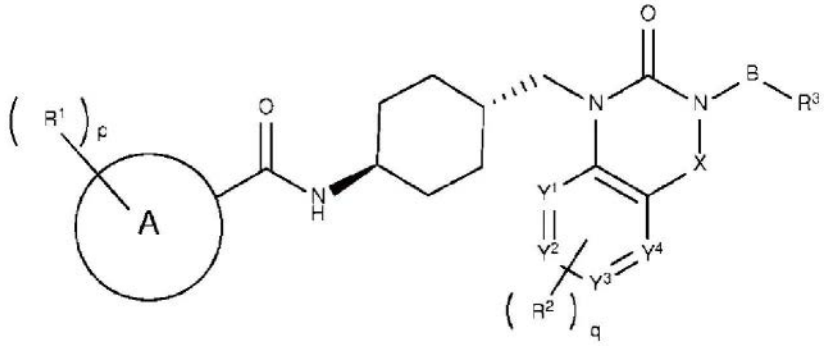
[0016] 用于解决技术课题的手段

[0017] 相对于在本领域中公开的其他化合物，本发明的化合物显示出低毒性、优异的吸收性及分布性、优异的可溶性、优异的血浆蛋白结合、较少的药物交互作用、优异的代谢稳定性、在HERG通道的抑制活性降低和/或QT延长减少。

[0018] 本发明提供如下内容：

[0019] [1]一种下述式(I)的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物，其中，

[0020] [化学式1]

[0021] 

(I)

[0022] 其中：

[0023] A是芳基或杂芳基；A优选为苯基或吡啶基；

[0024] R^1独立地选自包括以下基团的组中：

[0025] (1)氢、(2)卤素、(3)C_{1-6}烷基、(4)C_{3-7}环烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(6)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、(7)-NHC$_{1-6}$烷基、(8)-N(C_{1-6}烷基)$_2$及(9)-NHC$_{3-7}$环烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、所述-NHC$_{1-6}$烷基、所述-N(C_{1-6}烷基)$_2$或所述-NHC$_{3-7}$环烷基未经取代或被独立地选自包括卤素及羟基的组中的一个以上的取代基取代；或两个R^1可以形成5～7元环烷基环；R^1优选独立地选自包括以下基团的组中：(1)氢、(2)卤素及(3)C_{1-6}烷基；其中所述C_{1-6}烷基未经取代或被一个以上的卤素取代；

[0026] p是1、2或3；p优选为2或3；p更优选为2；

[0027] R^2独立地选自包括以下基团的组中：

[0028] (1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基及(6)-CN；R^2优选独立地选自包括以下基团的组中：(1)氢、(2)卤素、(4)C_{1-6}烷基及(6)-CN；R^2更优选独立地选自包括以下基团的组中：(1)氢、(2)卤素及(4)C_{1-6}烷基；

[0029] q是1、2或3；q优选为1；

[0030] Y^1、Y^2、Y^3及Y^4独立地选自包括CH、CR^2及N的组中，

[0031] 氮原子数同时最多为两个；其中氮原子数优选为1或0；

[0032] X是化学键或CH_2;X优选为化学键;

[0033] B是化学键、-C_{1-3}亚烷基-、-C_{1-3}亚烷基-O-或-CH_2-(C=O)-;B优选为化学键;

[0034] R^3选自包括以下基团的组中:

[0035] (1)芳基,优选为苯基、(2)具有1～3个独立地选自O、N及S中的杂原子的5～6元杂芳基,优选为具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子的5～6元杂芳基、(3)具有1～4个独立地选自O、N及S中的杂原子的8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基、(4)具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子的5～6元杂环基;及(5)8～10元不饱和或部分饱和双环芳基;其中所述芳基(优选为苯基)、所述5～6元杂芳基、所述8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基、所述5～6元杂环基或所述8～10元不饱和或部分饱和双环芳基未经取代或被一个以上的独立地选自R^4中的取代基取代;R^3优选选自包括以下基团的组中:(1)苯基、(2)5～6元杂芳基,选自吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪及嘧啶,以及(3)8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基,其具有1～4个杂原子且选自包括吲哚、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吲唑、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶、苯并噁唑及2,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶的组中,其中所述苯基、所述5～6元杂芳基或所述8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基未经取代或被独立地选自R^4中的一个以上的取代基取代;R^3更优选为选自苯基、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪或嘧啶;

[0036] R^4独立地选自包括以下基团的组中:

[0037] (1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(6)C_{2-6}烯基、(7)C_{3-7}环烷基、(8)-O-C_{3-7}环烷基、(9)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷氧基、(10)-(C=O)-R^5、(11)-(C=O)-NR^5R^6、(12)-NR^5(C=O)R^6、(13)-NR^5R^6、(14)芳基,优选为苯基、(15)杂环基,其为具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子的4～7元部分不饱和或饱和杂环、(16)-O-杂环基、(17)杂环基C_{1-6}烷基、(18)杂环基C_{1-6}烷氧基、(19)-NR^5-S(O)$_2R^6$、(20)-S(O)$_2$-R^5、(21)-CN、(22)硝基、(23)杂芳基、(24)-O-杂芳基、(25)-S-C_{1-6}烷基、(26)-O-C_{1-6}烷基-(C=O)-NR^5R^6及(27)-(C=O)-NR^5OC_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述-O-C_{3-7}环烷基或所述-8-C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、-NR^5R^6、-O-C_{1-6}烷基及C_{3-7}环烷基中的一个以上的取代基取代,其中所述芳基(优选为苯基)、所述杂环基、所述-O-杂环基、所述杂环基C_{1-6}烷基、所述杂环基C_{1-6}烷氧基、所述杂芳基或所述-O-杂芳基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及-(C=O)-R^5的组中的一个以上的取代基取代;R^4优选为独立地选自包括以下基团的组中:(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(7)C_{3-7}环烷基、(8)-O-C_{3-7}环烷基、(10)-(C=O)-R^5、(11)-(C=O)-NR^5R^6、(13)-NR^5R^6、(14)芳基及(23)杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基或所述-O-C_{3-7}环烷基未经取代或被独立地选自卤素及羟基中的一个以上的取代基取代;其中所述芳基或所述杂芳基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基及-(C=O)-R^5的组中的一个以上的取代基取代;R^4更优选为独立地选自包括以下基团的组中:(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基及(11)-(C=O)-NR^5R^6;其中所述C_{1-6}、烷基或所述-O-C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自卤素及羟基中的一个以上的取代基取代;

[0038] R^5独立地选自包括(1)氢及(2)C_{1-6}烷基的组中,

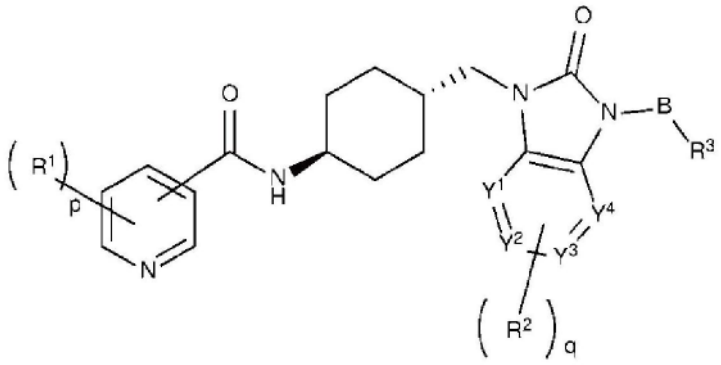
[0039] R^6独立地选自包括以下基团的组中:

[0040] (1)氢、(2)C_{1-6}烷基、(3)C_{3-7}环烷基、(4)杂环基、(5)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、(6)杂环基C_{1-6}烷基、(7)芳基、(8)芳基C_{1-6}烷基、(9)杂芳基及(10)杂芳基C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述杂环基、所述C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、所述杂环基C_{1-6}烷基、所述芳基、所述芳基C_{1-6}烷基、所述杂芳基或所述杂芳基C_{1-6}烷基未经取代或被一个以上的取代基取代，独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-NR^7R^8$及$-(C=O)-NR^7R^8$的组中；或R^5可以与R^6形成4～7元环，R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基；或R^5可以与R^6形成7～11元螺环，R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基；其中所述4～7元环或所述7～11元螺环未经取代或被独立地选自卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基及C_{1-6}卤代烷氧基的组中的一个以上的取代基取代；R^6更优选为独立地选自包括以下基团的组中：(1)氢、(2)C_{1-6}烷基及(3)C_{3-7}环烷基，其中所述C_{1-6}烷基或C_{3-7}环烷基未经取代或被独立地选自包括卤素及羟基中的一个以上的取代基取代；

[0041] R^7及R^8独立地选自包括以下基团的组中：(1)氢及(2)C_{1-6}烷基；或R^7可以与R^8形成4～7元环，R^8可以包含氮原子、氧原子或羰基；其中所述4～7元环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}卤代烷基的组中的一个以上的取代基取代。

[0042] [2]根据[1]所述的下述式(II)的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物，其中，

[0043] [化学式2]

[0044] 

(II)

[0045] 其中：

[0046] R^1独立地选自包括以下基团的组中：

[0047] (1)氢、(2)卤素、(3)C_{1-6}烷基、(4)C_{3-7}环烷基、(5)$-O-C_{1-6}$烷基、(6)C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、(7)$-NHC_{1-6}$烷基、(8)$-N(C_{1-6}烷基)_2$及(9)$-NHC_{3-7}$环烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述$-O-C_{1-6}$烷基、所述C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、所述$-NHC_{1-6}$烷基、所述$-N(C_{1-6}烷基)_2$或所述$-NHC_{3-7}$环烷基未经取代或被独立地选自包括卤素及羟基的组中的一个以上的取代基取代；或两个R^1可以形成5～7元环烷基环；

[0048] p是1、2或3；

[0049] R^2独立地选自包括以下基团的组中：

[0050] (1)氢、(2)卤素、(4)C_{1-6}烷基及(6)$-CN$；

[0051] q是1、2或3；

[0052] Y^1、Y^2、Y^3及Y^4独立地选自包括CH、CR^2及N的组中，

[0053] 氮原子数同时最多为两个；

[0054] B是化学键、-CH_2-、-CH_2CH_2-或-CH_2-(C=O)-；

[0055] R^3选自包括以下基团的组中：

[0056] (1)芳基，优选为苯基、(2)5～6元杂芳基，其具有1～3个独立地选自O、N及S中的杂原子、(3)8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基，其具有1～4个独立地选自O、N及S中的杂原子、(4)5～6元杂环基，其具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子，以及(5)8～10元不饱和或部分饱和双环芳基；其中所述芳基(优选为苯基)所述5～6元杂芳基、所述8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基、所述5～6元杂环基或所述8～10元不饱和或部分饱和双环芳基未经取代或被独立地选自R^4中的一个以上的取代基取代；

[0057] R^4独立地选自包括以下基团的组中：(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(6)C_{2-6}烯基、(7)C_{3-7}环烷基、(8)-O-C_{3-7}环烷基、(9)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷氧基、(10)-(C=O)-R^5、(11)-(C=O)-NR^5R^6、(12)-NR^5(C=O)R^6、(13)-NR^5R^6、(14)芳基，优选为苯基、(15)杂环基，其为具有1～2个独立地选自O、N及S中的杂原子的4～7元部分不饱和或饱和杂环、(16)-O-杂环基、(17)杂环基C_{1-6}烷基、(18)杂环基C_{1-6}烷氧基、(19)-NR^5-S(O)$_2R^6$、(20)-S(O)$_2$-R^5、(21)-CN、(22)硝基、(23)杂芳基、(24)-O-杂芳基、(25)-8-C_{1-6}烷基、(26)-O-C_{1-6}烷基-(C=O)-NR^5R^6及(27)-(C=O)-NR^5OC_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述-O-C_{3-7}环烷基或所述-8-C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、-NR^5R^6、-O-C_{1-6}烷基及C_{3-7}环烷基中的一个以上的取代基取代，其中所述芳基(优选为苯基)、所述杂环基、所述-O-杂环基、所述杂环基C_{1-6}烷基、所述杂环基C_{1-6}烷氧基、所述杂芳基或所述-O-杂芳基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基及-(C=O)-R^5中的一个以上的取代基取代；

[0058] R^5独立地选自包括(1)氢及(2)C_{1-6}烷基的组中，

[0059] R^6独立地选自包括以下基团的组中：

[0060] (1)氢、(2)C_{1-6}烷基、(3)C_{3-7}环烷基、(4)杂环基、(5)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、(6)杂环基C_{1-6}烷基、(7)芳基、(8)芳基C_{1-6}烷基、(9)杂芳基及(10)杂芳基C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述杂环基、所述C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、所述杂环基C_{1-6}烷基、所述芳基、所述芳基C_{1-6}烷基、所述杂芳基或所述杂芳基C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-NR^7R^8及-(C=O)-NR^7R^8的组中的一个以上的取代基取代；或R^5可以与R^6形成4～7元环，R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基；其中所述4～7元环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基及C_{1-6}卤代烷氧基的组中的一个以上的取代基取代；

[0061] R^7及R^8独立地选自包括以下基团的组中：(1)氢及(2)C_{1-6}烷基；或R^7可以与R^8形成4～7元环，R^8可以包含氮原子、氧原子或羰基；其中所述4～7元环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}卤代烷基的组中的一个以上的取代基取代。

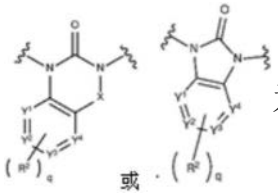
[0062] [3]根据[1]或[2]所述的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物，其中，

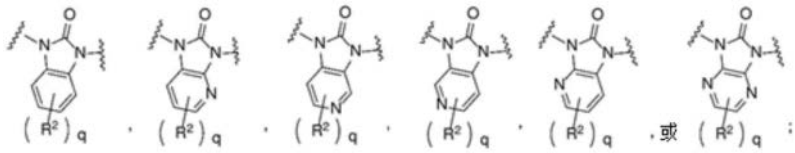
[0063] R^1独立地选自包括以下基团的组中：

[0064] (1)氢、(2)卤素及(3)C_{1-6}烷基；其中所述C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自包括卤素及羟基的组中的一个以上的取代基取代。

[0065] [4]根据[1]至[3]中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物,其中,

[0066] [化学式3]

[0067]  为

[0068] 

[0069] [5]根据[1]至[4]中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物,其中,

[0070] B是化学键或$-CH_2-$;

[0071] R^3选自包括以下基团的组中:(1)苯基、(2)5～6元杂芳基,选自吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪及嘧啶,以及(3)8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基,其具有1～4个杂原子且选自包括吲哚、吡咯并[2,3-b]吡啶、吡咯并[2,3-c]吡啶、吲唑、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[4,3-b]吡啶、苯并噁唑及2,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶的组中,其中所述苯基、所述5～6元杂芳基或所述8～10元不饱和或部分饱和双环杂芳基未经取代或被独立地选自R^4中的一个以上的取代基取代;

[0072] R^4独立地选自包括以下基团的组中:(1)氢、(2)卤素、(3)羟基、(4)C_{1-6}烷基、(5)-O-C_{1-6}烷基、(7)C_{3-7}环烷基、(8)-O-C_{3-7}环烷基、(10)-(C=O)-R^5、(11)-(C=O)-NR^5R^6、(13)-NR^5R^6、(14)芳基及(23)杂芳基,其中所述C_{1-6}烷基、所述-O-C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基或所述-O-C_{3-7}环烷基未经取代或被独立地选自卤素及羟基中的一个以上的取代基取代;其中所述芳基或所述杂芳基未经取代或被独立地选自卤素、羟基、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基及-(C=O)-R^5中的一个以上的取代基取代;

[0073] R^6独立地选自包括以下基团的组中:(1)氢、(2)C_{1-6}烷基、(3)C_{3-7}环烷基、(4)杂环基、(5)C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、(6)杂环基C_{1-6}烷基、(7)芳基、(8)芳基C_{1-6}烷基、(9)杂芳基及(10)杂芳基C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-7}环烷基、所述杂环基、所述C_{3-7}环烷基C_{1-6}烷基、所述杂环基C_{1-6}烷基、所述芳基、所述芳基C_{1-6}烷基、所述杂芳基或所述杂芳基C_{1-6}烷基未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-NR^7R^8$及-(C=O)-NR^7R^8的组中的一个以上的取代基取代;或R^5可以与R^6形成4～7元环,R^6可以包含氮原子、氧原子或羰基;其中所述4～7元环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基及C_{1-6}卤代烷氧基的组中的一个以上的取代基取代;

[0074] R^7及R^8独立地选自包括以下基团的组中:(1)氢及(2)C_{1-6}烷基;或R^7可以与R^8形成4～7元环,R^8可以包含氮原子、氧原子或羰基;其中所述4～7元环未经取代或被独立地选自包括卤素、羟基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}卤代烷基的组中的一个以上的取代基取代。

[0075] [6]一种化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物,所述化合物选自包括以

下基团的组中：

[0076] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0077] N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0078] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0079] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(甲基氨甲酰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0080] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0081] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0082] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0083] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0084] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0085] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0086] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0087] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0088] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0089] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0090] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0091] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0092] N-((1r,4r)-4-((3-(3-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0093] N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0094] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-羟乙基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0095] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0096] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0097] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0098] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0099] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯乙基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0100] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0101] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0102] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0103] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0104] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0105] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0106] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0107] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0108] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0109] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0110] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0111] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0112] 2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺;

[0113] 2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺;

[0114] 2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并

[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

[0115] 2-(2-羟乙基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

[0116] N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-乙基-2H-吲唑-3-羧酰胺；

[0117] 2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-羟乙基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

[0118] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0119] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0120] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0121] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0122] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0123] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0124] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0125] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0126] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0127] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0128] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0129] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0130] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0131] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0132] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0133] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0134] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0135] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0136] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0137] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺；

[0138] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0139] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0140] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0141] N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0142] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0143] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0144] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0145] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-乙烯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0146] N-((1r,4r)-4-((3-(2-溴吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0147] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0148] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0149] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0150] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0151] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0152] N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-乙酰基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0153] N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-

2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0154] N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0155] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0156] 5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0157] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-乙烯基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0158] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0159] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0160] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1′,2′,3′,6′-四氢-[2,4′-联吡啶]-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0161] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0162] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0163] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0164] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-苯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0165] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0166] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0167] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0168] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0169] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-羟丙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0170] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0171] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0172] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0173] N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0174] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)吗啉代)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0175] 5-氯-N-(4-((3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0176] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0177] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0178] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0179] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0180] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((环丙基甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0181] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0182] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0183] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-二氟环丁基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0184] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0185] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0186] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0187] 5-氯-N-(4-((3-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0188] 5-氯-N-(4-((3-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0189] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0190] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0191] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0192] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(5-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,

3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0193] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0194] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0195] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0196] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0197] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0198] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0199] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0200] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丁基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0201] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0202] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0203] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0204] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0205] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0206] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氰基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0207] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0208] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0209] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0210] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0211] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0212] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0213] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0214] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0215] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0216] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0217] N-((1r,4r)-4-((3-(1H-吲哚-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0218] N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0219] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0220] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0221] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0222] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0223] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0224] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0225] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0226] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-环丙基吡啶甲酰胺;

[0227] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0228] N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0229] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0230] N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;及

[0231] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪

唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。

[0232] [7]根据[6]所述的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物,所述化合物选自包括以下基团的组中:

[0233] N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0234] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0235] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0236] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0237] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0238] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0239] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0240] N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0241] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0242] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0243] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0244] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0245] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0246] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0247] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0248] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0249] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0250] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0251] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0252] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0253] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0254] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0255] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0256] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0257] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0258] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0259] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺；

[0260] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0261] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0262] N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0263] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0264] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-乙烯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0265] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0266] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-乙烯基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0267] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0268] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0269] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-苯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0270] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-

1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0271] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0272] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0273] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-羟丙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0274] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0275] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0276] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0277] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0278] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((环丙基甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0279] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0280] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-二氟环丁基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0281] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0282] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0283] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0284] 5-氯-N-(4-((3-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0285] 5-氯-N-(4-((3-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0286] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0287] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0288] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0289] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0290] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0291] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0292] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0293] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0294] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0295] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丁基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0296] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0297] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0298] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0299] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0300] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0301] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0302] 反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0303] 反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0304] 反式-5-氯-N-(4-((3-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0305] 反式-5-氯-N-(4-((3-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0306] 反式-5-氯-N-(4-((3-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0307] 反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0308] 反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0309] 反式-5-氯-N-(4-((3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并

[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0310] 反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(2-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0311] 反式-5-(3-((4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-环丙基吡啶甲酰胺；

[0312] 反式-5-氯-N-(4-((3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0313] 反式-N-(4-((3-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0314] 反式-5-氯-2-甲基-N-(4-((3-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0315] 反式-N-(4-((3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0316] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。

[0317] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0318] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0319] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0320] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0321] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0322] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0323] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0324] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0325] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0326] 2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺；

[0327] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(二氢苯并哌喃-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0328] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1′,2′-二甲基-2-氧代-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0329] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1′,3′-二甲基-2,2′-二氧代-2′,3′-二氢-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0330] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0331] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0332] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0333] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺；

[0334] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)吡啶甲酰胺；

[0335] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(哒嗪-3-基)吡啶甲酰胺；

[0336] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(异噁唑-3-基甲基)吡啶甲酰胺；

[0337] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)吡啶甲酰胺；

[0338] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)吡啶甲酰胺；

[0339] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(噁唑-4-基甲基)吡啶甲酰胺；

[0340] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)吡啶甲酰胺；

[0341] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)吡啶甲酰胺；

[0342] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-乙基吡啶甲酰胺；

[0343] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺；

[0344] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0345] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0346] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0347] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹唑啉-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0348] N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪

唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0349] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0350] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0351] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0352] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0353] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0354] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0355] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(环丙基甲基)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0356] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0357] N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0358] N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0359] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺;

[0360] N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0361] N-((1r,4r)-4-((3-([2,3′-联吡啶]-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0362] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0363] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0364] N-((1r,4r)-4-((3-(4-溴-2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0365] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0366] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((1′-甲基-2-氧代-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0367] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3′-甲基-2-氧代-3′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0368] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0369] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2′,3′-二甲基-2-氧代-3′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0370] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0371] N-((1r,4r)-4-((1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0372] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0373] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0374] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0375] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0376] N-((1r,4r)-4-((3-(6′-氨基-[2,3′-联吡啶]-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0377] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0378] N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0379] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0380] N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基-2H-吲唑-3-羧酰胺；

[0381] N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-3-羧酰胺；

[0382] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0383] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基苯甲酰胺；

[0384] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0385] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0386] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0387] 5-溴-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]

咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0388] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0389] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0390] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0391] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0392] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0393] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-硝基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0394] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0395] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0396] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0397] 2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0398] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0399] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0400] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0401] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0402] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0403] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺;

[0404] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺;

[0405] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,N-二甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺;

[0406] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-3-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0407] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0408] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0409] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0410] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0411] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0412] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0413] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0414] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0415] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0416] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0417] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0418] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0419] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0420] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0421] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0422] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0423] N-((1r,4r)-4-((3-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0424] N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0425] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0426] 5-氯-2-环丙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-

苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺;

[0427] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺;

[0428] 5-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0429] 2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺;

[0430] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0431] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0432] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0433] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0434] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0435] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0436] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0437] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0438] N-((1r,4r)-4-((3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0439] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丁基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0440] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0441] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0442] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0443] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0444] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0445] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0446] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0447] 2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺;

[0448] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0449] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0450] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0451] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0452] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0453] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0454] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0455] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基-3-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0456] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0457] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0458] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0459] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0460] 5-氯-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0461] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0462] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0463] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0464] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0465] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2,3-

二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0466] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-醛基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0467] N-((1r,4r)-4-((3-(5-溴-2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0468] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0469] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0470] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0471] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0472] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0473] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺;

[0474] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(噻唑-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0475] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0476] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0477] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-环丙基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0478] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0479] N-((1r,4r)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0480] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0481] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(2-甲氧基乙基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0482] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-环丁基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0483] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0484] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0485] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0486] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1′-甲基-2-氧代-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0487] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0488] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二甲基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0489] 5-氯-2-(甲氧基甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0490] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0491] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0492] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0493] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0494] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0495] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(甲氧基甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0496] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0497] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0498] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0499] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺；

[0500] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0501] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0502] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0503] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0504] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪

唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0505] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0506] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0507] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0508] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-苯基-1H-吲唑-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0509] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(2,2-二氟乙基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0510] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0511] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0512] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0513] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0514] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0515] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0516] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0517] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0518] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0519] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0520] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0521] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0522] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0523] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶甲酰胺;

[0524] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0525] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0526] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0527] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0528] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0529] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0530] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0531] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0532] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0533] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0534] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0535] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0536] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0537] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0538] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0539] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0540] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0541] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0542] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0543] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二

氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0544] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0545] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0546] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1′-甲基-2-氧代-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0547] N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0548] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0549] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0550] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0551] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0552] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0553] N-((1r,4r)-4-((3-(1,8-萘啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0554] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹唑啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0555] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0556] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0557] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0558] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0559] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0560] N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0561] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0562] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0563] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺；

[0564] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,1-二甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺；

[0565] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,N,1-三甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺；

[0566] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3′-甲基-2-氧代-3′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0567] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0568] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0569] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0570] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-氟乙基)吡啶甲酰胺；

[0571] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2,2-二氟乙基)吡啶甲酰胺；

[0572] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)硫代)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0573] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0574] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0575] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0576] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0577] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0578] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0579] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0580] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0581] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0582] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯

并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0583] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0584] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0585] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0586] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0587] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0588] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0589] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0590] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0591] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲氧基吡啶甲酰胺;

[0592] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0593] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0594] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-氨基-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0595] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0596] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0597] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0598] 5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0599] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0600] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0601] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0602] N-((1r,4r)-4-((3-(1,5-萘啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0603] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹唑啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0604] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-吗啉代苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0605] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(异噁唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0606] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0607] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0608] N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0609] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0610] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0611] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0612] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0613] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0614] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0615] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0616] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0617] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0618] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-苯氧基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0619] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0620] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0621] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-

基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0622] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0623] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0624] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0625] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0626] 5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0627] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0628] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0629] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0630] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0631] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0632] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0633] N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0634] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0635] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0636] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0637] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0638] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0639] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0640] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0641] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0642] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0643] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0644] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0645] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0646] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0647] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0648] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0649] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0650] 5-(3-(((1r,4r)-4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0651] N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺;

[0652] N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺;

[0653] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0654] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0655] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0656] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0657] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0658] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0659] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0660] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡

啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0661] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0662] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙烷羧酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0663] N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0664] N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0665] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(3-氧代吗啉)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0666] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0667] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0668] N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0669] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0670] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0671] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0672] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0673] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0674] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0675] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0676] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(噁唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0677] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0678] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(噻唑-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0679] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-吗啉代吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0680] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0681] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0682] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氯-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0683] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0684] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0685] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0686] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡嗪-2-羧酰胺；

[0687] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0688] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0689] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0690] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0691] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0692] N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺；

[0693] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲氧基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0694] 5-(3-(((1r,4r)-4-(2-氨基-5-氯烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0695] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-溴-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0696] N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0697] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0698] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0699] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪

唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0700] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0701] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0702] 5-(3-(((1r,4r)-4-(2,5-二氯烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0703] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0704] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0705] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0706] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0707] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0708] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0709] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-氟乙基)吡啶甲酰胺;

[0710] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶甲酰胺;

[0711] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-乙基吡啶甲酰胺;

[0712] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0713] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0714] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0715] 3-氯-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0716] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,6-二甲基吡啶甲酰胺;

[0717] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-3-羧酰胺;

[0718] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0719] N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0720] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0721] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0722] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0723] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0724] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0725] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(环丙基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0726] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-吗啉代苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0727] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0728] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(噁唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0729] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0730] N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0731] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0732] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0733] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0734] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0735] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0736] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0737] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0738] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0739] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0740] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(噻唑-5-基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0741] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0742] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0743] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0744] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0745] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-环丙基吡啶甲酰胺；

[0746] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0747] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0748] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0749] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0750] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0751] N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0752] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0753] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0754] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-羟乙基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺；

[0755] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0756] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(甲基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺；

[0757] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0758] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0759] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0760] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0761] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0762] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0763] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0764] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0765] N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0766] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0767] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0768] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0769] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0770] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0771] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基喹啉-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0772] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0773] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0774] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0775] 5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0776] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0777] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并

[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0778] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0779] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0780] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0781] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0782] N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0783] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0784] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0785] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0786] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0787] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0788] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0789] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0790] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0791] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0792] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0793] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0794] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0795] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0796] N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0797] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0798] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0799] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0800] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0801] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0802] N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0803] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0804] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0805] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0806] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0807] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0808] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0809] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺；

[0810] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0811] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0812] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0813] N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0814] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0815] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0816] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧

代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0817] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0818] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-脲基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0819] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0820] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0821] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0822] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0823] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0824] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0825] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0826] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0827] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0828] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺;

[0829] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0830] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0831] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0832] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0833] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0834] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0835] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0836] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0837] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0838] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0839] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0840] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0841] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0842] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0843] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0844] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0845] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0846] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-吗啉代吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0847] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0848] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0849] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0850] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0851] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0852] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0853] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0854] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0855] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并

[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0856] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0857] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0858] N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺；

[0859] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0860] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0861] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0862] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0863] N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺；

[0864] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0865] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺；

[0866] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0867] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0868] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0869] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0870] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0871] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟丙基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0872] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0873] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0874] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(2-(2-羟基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺；

[0875] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-羟乙基)氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0876] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0877] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0878] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0879] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0880] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0881] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0882] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0883] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0884] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0885] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0886] 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0887] 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0888] 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺;

[0889] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0890] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0891] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0892] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0893] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0894] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-

2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0895] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0896] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0897] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0898] N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0899] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0900] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0901] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0902] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0903] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0904] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0905] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0906] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0907] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0908] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺;

[0909] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0910] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0911] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0912] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0913] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0914] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0915] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0916] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0917] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0918] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0919] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0920] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0921] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0922] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0923] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0924] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0925] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0926] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0927] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0928] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺;

[0929] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0930] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0931] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0932] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0933] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-

2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0934] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0935] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;

[0936] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺;

[0937] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺;及5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。

[0938] [8]一种[1]至[7]中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐、前体药物、溶剂化物或组合物的用途,所述用途用于制备治疗CRHR1和/或CRHR2相关症状或病症的药物。

[0939] [9]根据[8]所述的用途,其中,所述症状或病症选自包括胃肠疾病、重度抑郁症、精神分裂症、神经退行性疾病、疼痛、食欲不振和进食障碍、睡眠障碍、认知障碍、对一些物质的耐受性和依赖性、炎症、生育障碍、性功能障碍、早产、非炎性泌尿生殖系统疾病、过敏性疾病、肥大细胞激活症、皮质醇增多症、呕吐、神经毒性损伤、脱发、心脏病及这些的组合的组中。

[0940] [10]根据[9]所述的用途,其中,所述心脏病选自包括急性及慢性心力衰竭、心血管疾病、高血压、心肌梗塞、冠状动脉疾病及腹主动脉瘤的组中。

[0941] [11]一种用于治疗包括人在内的动物的CRHR1和/或CRHR2相关症状或病症的方法,所述方法包括以下步骤:向需要这种治疗的动物投与治疗有效量的[1]至[7]中任一项所述的化合物或其前体药物或者其药理学上可接受的盐。

[0942] [12]根据[11]所述的方法,其中,所述症状或病症选自包括胃肠疾病、重度抑郁症、精神分裂症、神经退行性疾病、疼痛、食欲不振和进食障碍、睡眠障碍、认知障碍、对一些物质的耐受性和依赖性、炎症、生育障碍、性功能障碍、早产、非炎性泌尿生殖系统疾病、过敏性疾病、肥大细胞激活症、皮质醇增多症、呕吐、胃肠疾病、神经毒性损伤、脱发、心脏病及这些的组合的组中。

[0943] [13]根据[12]所述的方法,其中,所述心脏病选自急性及慢性心力衰竭、心血管疾病、高血压、心肌梗塞、冠状动脉疾病及腹主动脉瘤的组中。

[0944] [14]一种药物组合物,其包含[1]至[7]中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物、以及药理学上可接受的载体。

[0945] [15]根据[14]所述的药物组合物,其还包含另一种药理活性剂。

[0946] [16]根据[1]至[7]中任一项所述的化合物或其前体药物或药理学上可接受的盐,其用于治疗CRHR1和/或CRHR2相关症状或病症。

[0947] [17]一种用于制备药物组合物的方法,其包括:

[0948] 混合[1]至[7]中任一项所述的化合物或其药理学上可接受的盐或其前体药物以及药理学上可接受的载体或赋形剂的步骤。

[0949] [18]一种用于鉴定具有CRHR1和/或CRHR2拈抗活性的化合物的分析方法,其包括:

[0950] 在1周内对服用了外源性CRHR2激动剂的小鼠投与[1]至[7]中任一项所述的化合物并研究心血管功能的步骤。

[0951] [19]一种用于鉴定具有CRHR1和/或CRHR2拈抗活性的化合物的分析方法,其包括:

[0952] 在2天内对输注了尿皮质素2的小鼠投与[1]至[7]中任一项所述的化合物并通过超声心动图测定心脏功能的步骤。

[0953] 发明效果

[0954] 所述化合物对CRHR1及CRHR2均显示出活性。具体而言,本发明的稠合环状脲衍生物对CRHR2显示出比结构相似的化合物更优异的拈抗活性,从而带来更优异的药理作用。本发明的稠合环状脲衍生物对除CRHR1及CRHR2以外的其他受体显示出优异的选择性,从而改善副作用。因此,本发明的稠合环状脲衍生物可用于治疗多种疾病。

[0955] 因此,根据本发明的另一方式,提供一种通式(I)及(II)的化合物或及其盐,其用于治疗或缓解内源性CRH水平升高或HPA(下丘脑-垂体轴)失调的状态,或者由CRH诱发或促进的各种疾病。

[0956] 本发明的化合物尤其可用于治疗或预防包括伴有或不伴有腹泻的肠易激综合征、炎症性肠病、术后肠梗阻、反流病及感染性腹泻的胃肠疾病。

[0957] 本发明的化合物尤其还可用于治疗或预防包括双相抑郁症、单相抑郁症、伴有或不伴有精神病特征、紧张症、忧郁特征、非典型性特征或产后发作的单发性或复发性重度抑郁症发作的重度抑郁症,并且可用于治疗焦虑症和恐慌症。包括在重度抑郁症的范畴的其他心境障碍包括伴有或不伴有非典型性特征的早发性或迟发性疲劳综合征及情绪障碍、神经性抑郁症、创伤后应激障碍、术后压力及社交恐惧;伴有情绪低落的早发性或迟发性阿尔茨海默型痴呆;伴有情绪低落的血管性痴呆;由酒精、安非他命、可卡因、致幻剂、吸入剂、阿片类药物、苯环利定、镇静剂、安眠药、抗焦虑药及其他物质诱发的绪障碍;抑郁型分裂情感性障碍;及伴有情绪低落的适应性障碍。重度抑郁症也可能由包括心肌梗塞、糖尿病、流产或堕胎等的一般医学疾病(general medical condition)诱发,但并不限于这些。

[0958] 本发明的化合物还可用于治疗或预防精神分裂症,包括偏执型精神分裂症、错乱型精神分裂症、紧张型精神分裂症、未分类精神分裂症、残留型精神分裂症。

[0959] 本发明的化合物还可用于治疗或预防神经退行性疾病,例如阿尔茨海默症、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、阿尔茨海默型老年痴呆及多发脑梗死性痴呆。

[0960] 本发明的化合物可用作镇痛药。具体而言,本发明的化合物可用于治疗术后疼痛等创伤性疼痛;臂丛损伤等创伤性撕脱疼痛;在骨关节炎、类风湿性关节炎或牛皮癣性关节炎中发生的关节疼痛等慢性疼痛;带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、节性或肋间神经痛、纤维肌痛、灼性神经痛、周围神经病变、糖尿病神经病变、化学疗法诱发的神经病变、AIDS相关神经病变、颈枕神经痛、膝状节神经痛、舌咽神经痛、反射交感性营养不良、幻肢痛等神经性疼痛;偏头痛、急性或慢性紧张性头痛、颞下颌关节疼痛、上颌窦疼痛、丛集性头痛等各种类型的头痛;牙痛;癌痛;内脏痛;胃肠道疼痛;神经卡压疼痛;运动损伤疼痛;月经困难(dysmenorrhea);痛经;脑膜炎;蛛网膜炎;肌骨疼痛;椎管狭窄等腰痛;椎间盘突出症;坐骨神经痛;心绞痛;强直性脊柱炎;通风;烧伤;伤疤痛;瘙痒;及中风后丘脑痛等丘脑痛。

[0961] 本发明的化合物还可用于治疗食欲不振和进食障碍及厌食、神经性厌食症、暴食症、肥胖综合征及代谢综合征等病状。

[0962] 本发明的化合物还可用于治疗睡眠障碍，包括睡眠异常(dyssomnia)、失眠、睡眠呼吸暂停、嗜睡症及昼夜节律紊乱。

[0963] 本发明的化合物还可用于治疗或预防认知障碍。认知障碍包括痴呆、健忘症及未特别指明的认知障碍。

[0964] 而且，本发明的化合物还可在没有认知和/或记忆缺陷的健康人中用作记忆和/或认知增强剂。

[0965] 本发明的化合物还可用于治疗对一些物质的耐受性和依赖性。例如，本发明的化合物可用于治疗对尼古丁、酒精、咖啡因、苯环利定(苯环利定类化合物)的依赖性或用于治疗对阿片剂(例如大麻、海洛因、吗啡)或苯二氮平的耐性及依赖性；用于治疗可卡因、镇静催眠药、安非他命或安非他命相关药物(例如右旋安非他命、甲基安非他命)成瘾或其组合。

[0966] 本发明的化合物还可用作消炎药。具体而言，本发明的化合物可用于治疗哮喘、流感、慢性支气管炎及类风湿性关节炎中的炎症；用于治疗克罗恩病、溃疡性结肠炎、术后胃肠梗阻(POI)、炎性肠病(IBD)及非甾体消炎药诱发的损伤等胃肠道炎症性疾病；疱疹和湿疹等皮肤炎症性疾病；膀胱炎及急迫性尿失禁等膀胱的炎症性疾病；及眼科和牙科炎症。

[0967] 本发明的化合物还可用于治疗生育障碍、性功能障碍、早产以及膀胱过动症及相关尿失禁等非炎性泌尿生殖系统疾病。

[0968] 本发明的化合物还可用于治疗过敏性疾病，尤其是荨麻疹等过敏性疾病及鼻炎等气道的过敏性疾病。

[0969] 本发明的化合物还可用于治疗肥大细胞增生症等肥大细胞激活症。

[0970] 本发明的化合物还可用于治疗由甾体等药物诱发的皮质醇增多症或垂体腺瘤等癌症。

[0971] 本发明的化合物还可用于治疗呕吐，例如恶心、干呕及呕吐(vomiting)。呕吐包括急性呕吐、迟发性呕吐及预期性呕吐。本发明的化合物可用于治疗任何诱发性呕吐。例如，呕吐可由如下因素诱发：烷化剂，例如环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀及苯丁酸氮芥；细胞毒性抗生素，例如放线菌素、阿霉素、丝裂霉素C及博来霉素；抗代谢物，例如阿糖胞苷、甲氨蝶呤及5-氟尿嘧啶；长春花生物碱，例如依托泊苷、长春花碱及长春新碱；顺铂、达卡巴嗪、甲基苄肼及羟基脲等其他药物；以及这些的组合等癌症化疗剂等药物；放射性疾病；放射治疗，例如癌症治疗等中的胸部照射或腹部照射；毒物；毒素，例如由代谢异常或由胃炎诱发的毒素或者在细菌性或病毒性胃肠感染期间释放的毒素；怀孕；前庭疾病，例如晕动病、眩晕症、头晕及梅尼埃病；术后疾病；胃肠道梗阻；胃肠动力下降；内脏疼痛，例如心肌梗塞或腹膜炎；偏头痛；颅内压增高；颅内压降低(例如恐高症)；阿片类镇痛药，例如吗啡；胃食道反流病、胃酸过多性消化不良、过度饮食、胃酸过多、胃酸、反胃、胃灼热(例如偶发性胃灼热、夜间胃灼热及进食诱发的胃灼热)以及消化不良。

[0972] 本发明的化合物尤其可用于治疗肠易激综合征等胃肠疾病；牛皮癣、瘙痒及晒伤等皮肤病；心绞痛、血管性头痛及雷诺氏病等血管痉挛性疾病；蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛等脑缺血；硬皮症及嗜酸性筋膜炎等纤维化及胶原病；系统性红斑狼疮等免疫增强或抑制相关的疾病及筋膜炎等类风湿性疾病；及咳嗽。

[0973] 本发明的化合物可用于治疗在脑中风、血栓性中风、出血性中风、脑缺血、脑血管痉挛、低血糖、低氧(hypoxia)、缺氧(anoxia)、围生期窒息及心搏骤停之后发生的神经毒性

损伤。

[0974] 本发明的化合物可用作生发剂。

[0975] 本发明的化合物可用于心脏病，包括急性和慢性心力衰竭、心血管疾病、高血压、心肌梗塞、冠状动脉疾病及腹主动脉瘤。

[0976] 本发明的药剂在上述疾病中的用途能够在标准试验的范围内得到验证。这些试验的例子包括以下试验，但并不限于这些：

[0977] (1)本发明的药剂的抗焦虑活性能够通过小鼠的高架十字迷宫进行验证[例如参考Rodgers R.J.,Behavioural Pharmacology 8:477-496(1997)，其中高架十字迷宫的关联性记载于486页中；关于方法，参考Rodgers R.J.et al.Ethology and Psychopharmacology(Eds SJ Cooper and CA Hendrie),pp 9-44(1994),J.Wiley,Chichester]。(2)本发明的药剂的镇痛活性能够通过大鼠结直肠扩张后的内脏高敏感性模型进行验证[例如参考Schwetz I,Am J Physiology 286:G683-G691(2004)；关于方法，参考Ness T.J.,Brain Research 450:153-169(1988)]。(3)本发明的药剂的止泻活性能够通过压力下或CRF负荷下的大鼠排便模型得到验证[例如参考Maillot C.,Gastroenterology 119:1569-1579(2002)]。(4)本发明的药剂的生发活性能够通过WO 2007/149938中记载的方法进行验证。(5)本发明的药剂的抗心脏疾病的活性能够通过本说明书及文献，例如Drug Discovery Today Volume 20,Number 7,906-914(2015)中记载的方法进行验证。(6)本发明的药剂的其他活性能够通过本领域技术人员已知的文献(包括公知技术和常用技术)中记载的方法进行验证。

[0978] Novartis在WO2011/092293及WO2011/095450中公开了结构上相近的技术。本发明的化合物显示出比现有技术的化合物更优异的活性。

[0979] 即，本发明的特征在于上述通式(I)或(II)中的稠合环状脲环上的-B-R^3取代基。在本说明书中，合成结构上最相近的化合物，并将其作为参考化合物。以下，对本发明与结构上相近的技术之间的区别进行更详细的说明。

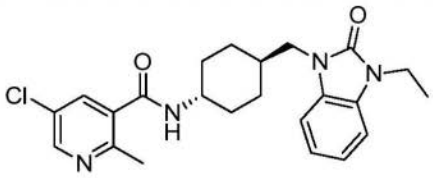
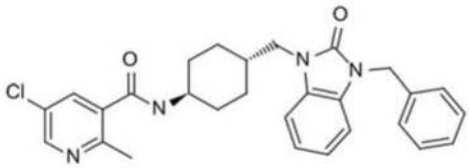
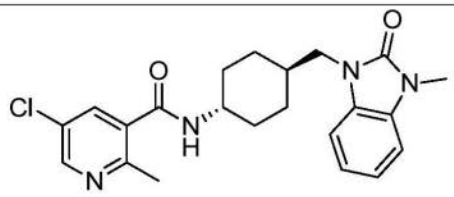
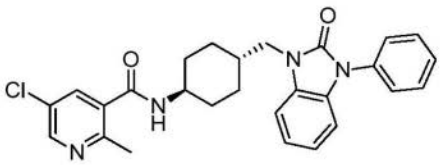
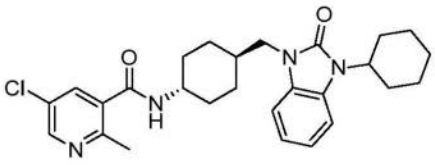
[0980] 将本发明的代表性化学结构的CRHR2拮抗活性及结构上相近的技术的CRHR2拮抗活性总结于表1-1及1-2。

[0981] 结构上相近的技术WO2011/092293中的实施例2.46的参考化合物对CRHR2显示出3μM的抑制活性，而本发明的实施例2的化合物(将苯基导入实施例2.46的末端乙基)则对CRHR2具有0.18μM的抑制活性。结构上相近的技术WO2011/092293中的实施例2.50的参考化合物对CRHR2显示出13μM的抑制活性，而本发明的实施例1的化合物(将苯基导入实施例2.50的末端甲基)则对CRHR2具有0.39μM的抑制活性。具有环己基的参考化合物(A)在结构上相近的技术WO2011/092293的权利要求范围内，其对CRHR2显示出3.1μM的抑制活性，而本发明的实施例156的化合物(用吡啶基替代化合物(A)的环己基)对CRHR2具有0.28μM的抑制活性。另外，本发明的实施例30的在吡啶基上具有甲氧基的化合物对CRHR2具有0.06μM的抑制活性。另外，本发明的实施例128的具有吡唑并吡啶基的化合物对CRHR2具有0.28μM的抑制活性，相较于结构上相近的技术WO2011/092293的参考化合物(A)显示出更优异的活性。本发明的实施例148的具有导入甲基的吡咯并吡啶基的化合物对CRHR2具有0.06μM的抑制活性。

[0982] 因此，相较于结构上相近的技术的对应化合物，本发明的化合物(在上述通式(I)

或(II)的双环咪唑啉酮环上具有-B-R^3取代基)对CRHR2显示出更优异的活性。

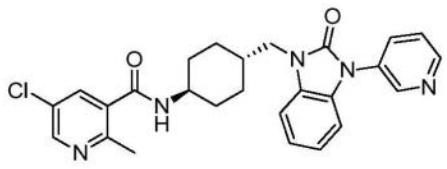
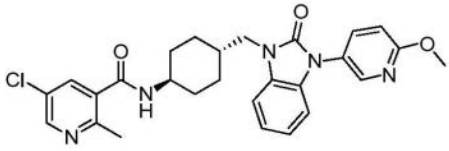
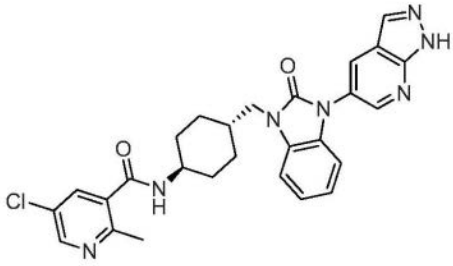
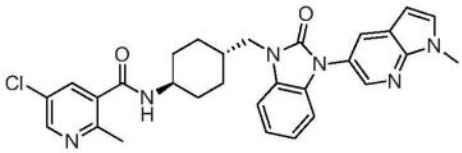
[0983] {表1-1}

文献/本发明	化学结构	CRHR2（IC_{50}）
WO2011/092293	 实施例 2.46	3.0μM
本发明	 实施例 2	0.18μM
WO2011/092293	 实施例 2.50	13μM
本发明	 实施例 1	0.39μM
WO2011/092293	 参考化合物（A）	3.1μM

[0984]

[0985] {表1-2}

[0986]

本发明	 实施例 156	0.28μM
本发明	 实施例 30	0.06μM
本发明	 实施例 128	0.28μM
本发明	 实施例 148	0.06μM

[0987] CRHR1和/或CRHR2介导的症状或病症的例子包括CRHR1和/或CRHR2相关疾病，但并不限于此。本发明的化合物对CRHR1及CRHR2显示出拈抗活性。本发明的化合物显示出低毒性、优异的吸收及分布、优异的可溶性、对除CRHR1和/或CRHR2以外的物质的低蛋白结合亲和性、较少的药物交互作用、优异的代谢稳定性、在HERG通道的抑制活性降低和/或QT延长减少。

具体实施方式

[0988] 如本领域技术人员所周知，在本说明书中使用的“卤素”包括氟、氯、溴及碘。同样地，C_{1-6}中的1-6被定义为表示1、2、3、4、5或6的数字。根据该定义，例如，C_{1-6}烷基中的C_{1-6}被定义为表示烷基具有1、2、3、4、5或6个碳原子。同样地，C_{2-6}烯基被定义为表示烯基具有2、3、4、5或6个碳原子。明示为独立地被取代基取代的基团可以独立地被多个这种取代基取代。

[0989] 在本说明书中使用的术语“烷基”表示具有1～6个碳原子的直链饱和一价烃自由基或具有3～6个碳原子的支链饱和一价烃自由基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有异构体)、戊基(包括所有异构体)等。

[0990] 在本说明书中使用的术语“烷氧基”表示-O-烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基(包括所有异构体)等，但并不限于此。

[0991] 在本说明书中使用的术语“环烷基”表示单环或双环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基、金刚烷基等，但并不限于此。在本说明书中，优选的环烷基为C_{3-7}单环烷基，更优选的环烷基为C_{3-6}单环烷基，进一步优选的环烷基为C_{3-5}单环烷基。

[0992] 在本说明书中使用的术语“芳基”表示由碳原子构成的不饱和或部分饱和单环型或双环型5～15元环。上述芳基的例子包括苯基、萘基、茚满基、茚基、1,2,3,4-四氢萘基、1,2-二氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、环己烯基、环戊烯基、(1S,4S)-双环[2.2.2]辛-2-烯基及(1R,4S)-双环[2.2.1]庚-2-烯基等，但并不限于此。在本说明书中，优选的芳基为6～10元不饱和芳基、更优选的芳基为6～8元不饱和芳基。

[0993] 在本说明书中使用的术语“杂芳基”表示不饱和或部分饱和的单环型或双环型5～15元环，优选为单环型或双环型5～10元环(可以包含选自O、N及S中的1～4个杂原子)。

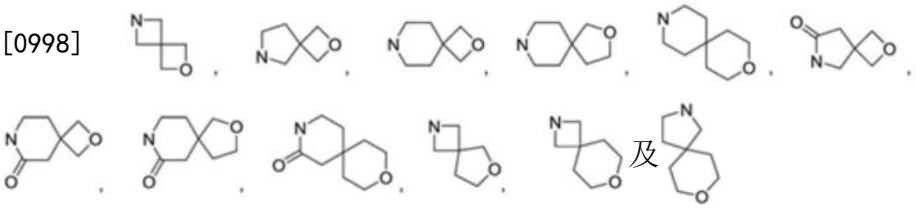
[0994] 上述杂芳的例子包括硫代苯基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、吡嗪基(pyrazyl)、四唑基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基(pyrazinyl)、吡喃基、三嗪基、3,6-二氢-2H-吡喃、1,2,3,6-四氢吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫代苯基、苯并三唑基、苯并噁唑基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、吡咯并吡啶基、2,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑吡啶基、呋喃并吡啶基、苯并异噁唑基、咪唑吡嗪基、咪唑哒嗪基、咪唑嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基(quinoxalyl)、喹唑啉基、酞嗪基、喹喔啉基(quinoxalinyl)、萘啶基、吡啶并嘧啶基、2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-c]吡啶基及这些的N-氧化物及这些S-氧化物等，但并不限于此。在本说明书中，优选的杂芳基为5～6元单杂芳基，更优选的杂芳基为包含N-的5～6元单杂芳基。

[0995] 在本说明书中使用的术语“杂环基”包括不饱和及饱和杂环部分，其中不饱和杂环部分(例如“杂芳基”)包括苯并呋喃基、苯并呋咱基、苯并咪唑酮基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑酮基、苯并噁唑基、苯并硫代苯基、苯并三唑基、咔唑基、咔啉基、二氢苯并哌喃基、噌啉基、2,3-二氧代吲哚基、呋喃基、呋咱基、呋喃并吡啶基、呋喃并吡咯基、咪唑基、咪唑吡嗪基、咪唑吡啶基、咪唑嘧啶基、咪唑噻唑基、吲唑基、吲哚嗪基、吲哚啉基、吲哚基、异苯并呋喃基、异二氢苯并哌喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噁唑并吡啶基、异噁唑啉基、异噁唑基、异噻唑基、萘啶基、噁唑啉基、噁二唑基、噁唑基、氧杂环丁烷基、2-氧代吲哚基、氧代异吲哚基、酞嗪基、吡唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶并嘧啶基、吡咯并吡啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四唑并吡啶基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、硫代苯基、噻吩并吡嗪基、噻吩并吡唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡咯基、三唑并嘧啶基、三唑基、4-氧代-1,4-二氢喹啉基、2-氧代-1,2-二氢吡啶基、4-氧代-1,4-二氢嘧啶基、2-氧代-1,2-二氢喹啉基、4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶基、4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶基、3,6-二氢-2H-吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢-2H-硫代吡喃1,1-二氧化物及这些的N-氧化物等，但并不限于此，而饱和杂环部分包括氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂卓基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、三唑并嘧

啶基、四氢噻吩基、吡咯烷酮基、3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基、2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-环戊吡啶基、4,5,6,7-四氢-吲唑基、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶基、1,4-氧氮杂环庚烷基(1,4-oxazepanyl)及这些的N-氧化物及这些S-氧化物等,但并不限于此。在本说明书中,优选的杂环基为3～6元饱和单杂环基(可以包含选自O、N及S中的1～4个杂原子),更优选的杂环基为5～6元饱和单杂环基。

[0996] 在本说明书中使用的术语“7～11元螺环”表示两个环扭结的结构(环体系),其中两个环通过一个共同的碳原子连接,以下示出螺环的例子,但并不限于这些。

[0997] [化学式4]

[0998] 

[0999] 在本说明书中使用的术语“保护基”表示羟基或氨基保护基,其选自记载于Protective Groups in Organic Synthesis edited by T.W.Greene et al.(John Wiley&Sons,2007)中的一般羟基或氨基保护基。

[1000] 在本说明书中使用的术语“治疗(treating或treatment)”包括阻止、遏制、减速、停止或逆转当前症状或病症的进程或严重度。在本说明书中使用的术语“预防(preventing或to prevent)”包括阻止、遏制或抑制症状或病症的发生。

[1001] 在本说明书中使用的冠词“一(a或an)”只要没有特别指明则表示对象物的单数或复数形式。

[1002] 通式(I)或(II)的化合物的盐、溶剂化物、水合物、络合物、多晶型物、前体药物、放射性标志衍生物、立体异构体、旋光异构体均包括在“本发明的化合物”的范围内。

[1003] 通式(I)或(II)的化合物能够形成其酸加成盐。为了在医学领域中使用,通式(I)或(II)的化合物的盐应为药理学上可接受。本领域技术人员已熟知合适的药理学上可接受的盐,其包括J.Pharm.Sci、1977、66、1-19中记载的盐,例如酸加成盐由无机酸(盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸,但并不限于此)及有机酸(琥珀酸、马来酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲基磺酸或萘磺酸,但并不限于此)形成。通式(I)或(II)的一些化合物可由一种以上的等价酸形成酸加成盐。本发明的范围中包括所有可能的化学计量型和非化学计量型化合物。另外,一些包含羧基等酸官能团的化合物能够分离成其无机盐形态,在该无机盐中,抗衡离子可选自钠、钾、锂、钙、镁等,也可以选自胆碱、精氨酸、N,N′-二苄基乙二胺、二乙胺、甘氨酸、赖氨酸、葡甲胺、乙醇胺、2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇、苯乙苄胺、叔丁胺、羟乙基吡咯烷、乙二胺、哈胺(hydrabamine)、吗啉、哌嗪、普鲁卡因、三乙醇胺、二乙醇胺、单乙醇胺、三异丙醇胺及三羟甲基氨基甲烷等有机碱。

[1004] 通式(I)或(II)的化合物的所谓“前体药物”也在本发明的范围内。因此,自身的药理活性极少或没有的通式(I)或(II)的化合物的一些衍生物被投与体内时,例如通过水裂解能够转化成具有所需活性的通式(I)或(II)的化合物。这样的衍生物被称为“前体药物”。关于前体药物的用途的更多信息可参考Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14、ACS Symposium Series(T Higuchi and W Stella)及Bioreversible Carriers in Drug

Design,Pergamon Press,1987(ed.E B Roche,American Pharmaceutical Association)。

[1005] 在本说明书中使用的术语“动物”包括哺乳动物受试者或非哺乳动物受试者。哺乳动物受试者的合适的例子可包括人、啮齿动物,伴侣动物家畜及灵长类动物,但并不限于此。合适的啮齿动物可包括小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠及豚鼠,但并不限于此。合适的伴侣动物可包括猫、狗、兔子及雪貂,但并不限于此。合适的家畜可包括马、山羊、绵羊、猪、牛、美洲驼及羊驼,但并不限于此。合适的灵长类动物可包括黑猩猩、狐猴、猕猴、狨猴、蛛猴、松鼠猴及长尾黑颚猴,但并不限于此。非哺乳动物受试者的合适的例子可包括鸟类、爬虫类、两栖类及鱼类,但并不限于此。鸟类的例子可包括鸡、火鸡、鸭及鹅,但并不限于此。优选的哺乳动物受试者是人。

[1006] 在本说明书中使用的术语“CRHR2激动剂”包括尿皮质素2、尿皮质素1、尿皮质素3、蛙皮降压肽(sauvagine)、CRF及CRF类似物的CRF肽家族,但并不限于此。

[1007] 根据本发明的前体药物例如能够通过将通式(I)或(II)的化合物中存在的官能团替换为例如记载于Design of Prodrugs by H Bundgaard(Elsevier、1985)中的本领域技术人员周知为“前体部分:pro-moieties”的特定部分来制备。根据本发明的前体药物的例子包括:

[1008] (i)化合物包含醇官能团(-OH)的通式(I)或(II)时,在所述化合物中羟基被可在体内转化成羟基的部分取代。所述可在体内转化成羟基的部分表示例如通过水解和/或通过酯酶等酶而可在体内转化成羟基的部分。所述部分的例子包括易于在体内水解的酯基和醚基,但并不限于此。优选的是所述部分用酰氧基烷基、1-(烷氧基羰基氧基)烷基、苯酞基及酰氧基烷基氧基羰基(例如新戊酰氧基甲基氧基羰基)取代羟基的氢;及

[1009] (ii)化合物包含氨基的通式(I)或(II)时,可通过与合适的酰卤或合适的酸酐进行反应来制备稠合环状脲衍生物作为前体药物。作为前体药物,尤其优选的稠合环状脲衍生物是-NHCO$(CH_2)_2OCH_3$、-NHCOCH$(NH_2)CH_3$等。

[1010] 根据上述例子中的取代基的其他示例及其他前体药物类型的示例可参考上述文献。

[1011] 具有非药理学上可接受的抗衡离子或相关溶剂的盐及溶剂化物在本发明的范围内,例如,可在通式(I)或(II)的其他化合物及其药理学上可接受的盐的制备中用作中间体。

[1012] 通式(I)或(II)的化合物可具有在本发明的范围内的结晶形式的多晶型物。

[1013] 另外,通式(I)或(II)的化合物可作为前体药物进行给药。在本说明书中使用的术语通式(I)或(II)的化合物的“前体药物”是如下化合物的官能性衍生物:即在投与患者时最终会在体内释放通式(I)或(II)的化合物。通过将通式(I)或(II)的化合物作为前体药物投与,本领域技术人员可实现:(a)改善化合物在体内的作用显现;(b)改善化合物在体内的作用持续时间;(c)改善化合物在体内的移动或分布;(d)改善化合物在体内的溶解性;及(e)克服由化合物导致的副作用或其他难题;中的一种以上。用于制备前体药物的典型的官能性衍生物包括在体内被化学裂解或酶裂解的化合物的修饰。本领域技术人员周知这种修饰包括磷酸盐、氨基化物、酯、硫酯、碳酸盐及氨基甲酸酯的制备。

[1014] 通式(I)或(II)的一些化合物可具有1个以上的手性碳原子。在这种情况下,通式(I)或(II)的化合物作为立体异构体存在。本发明包括通式(I)或(II)的化合物的立体异构

形态等所有旋光异构体，该立体异构形式包括对映异构体、非对映异构体及其组合(例如外消旋体)。不同的立体异构形态可通过常规方法彼此分离或分解，或者通过常规的立体选择性合成或不对称合成获得任意异构体。

[1015] 在本说明书中，一些化合物可以以各种互变异构形态存在，并且所有这些互变异构形态在本发明的范围内。

[1016] 本发明还包括同位素标记化合物，其与本说明书中记载的化合物相同，但实际上一个以上的原子会被具有与自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子取代。可以与本发明的化合物结合的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、碘及氯的同位素，例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{18}F、^{123}I及^{125}I。包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物在本发明的范围内。本发明的同位素标记化合物，例如结合有^{3}H、^{14}C等放射性同位素的化合物可用于药物和/或基质组织(substrate tissue)分布分析。由于氚化同位素(^{3}H)及碳-14的同位素(^{14}C)容易制备且容易检测，因此尤其优选。^{11}C及^{18}F同位素尤其可用于PET(正电子发射计算机断层显像)，^{123}I同位素则尤其可用于SPECT(单光子发射计算机断层显像)，这些均可用于脑部成像。而且，用氘(^{2}H)等重同位素取代时，由于体内半衰期提高或要求剂量减少等更优异的代谢稳定而能够带来特定的治疗效果，因此在一些情况下优选。本发明的同位素标记化合物通常能够通过执行下述方案和/或实施例中记载的步骤并用市售的同位素标记试剂替代非同位素标记试剂来制备。

[1017] 关于在文献中公开的其他化合物，一些化合物显示出未预期的特性，例如优异的代谢稳定性、优异的口服生物利用度或吸收和/或药物交互作用的减少等有关作用和/或代谢的持续时间的特性。

[1018] 熟练的医生能够判断通过本发明的方法给药的适当的情况，例如容易患中风或有其风险的受试者，或者已患有中风的受试者。

[1019] CRHR1和/或CRHR2与广泛的生物学功能有关联。这暗示这些受体在人类或其他物种各种病程中的起到的作用。本发明的化合物可用于治疗、预防、改善、控制CRHR1和/或CRHR2相关的各种病症或减少患所述病症的风险，所述病症包括一种以上的以下症状或疾病：胃肠疾病、重度抑郁症、精神分裂症、神经退行性疾病、疼痛、食欲不振和进食障碍、睡眠障碍、认知障碍、对一些物质的耐受性和依赖性、炎症、生育障碍、性功能障碍、早产、非炎性泌尿生殖系统疾病、过敏性疾病、肥大细胞激活症、皮质醇增多症、呕吐、胃肠疾病、神经毒性损伤、脱发、心力衰竭等。

[1020] 在组合物中，活性成分的剂量可以不同，但活性成分的量必须是可获得合适的剂型的量。关于活性成分，可以向需要这些治疗的患者(动物和人)投与带来最佳药效的剂量。

[1021] 所选剂量可根据预期的治疗效果、给药途径及治疗持续时间来选择。所述剂量因患者而异，取决于疾病的性质及严重程度、患者体重、患者食用的特殊饮食、同时服用的药物及本领域技术人员可辨别的其他因素。

[1022] 向人类患者给药时，本发明的化合物的一日总剂量通常在0.1mg～1000mg，这取决于给药方式。例如，经口给药时可能需要1mg～1000mg的一日总剂量，而静脉给药剂量只需0.1mg～100mg。一日总剂量可以以单剂量给药或分剂量给药，而且可以根据医生的判断投与超过上述常规范围的量。

[1023] 这些剂量以体重在约60kg～70kg的平均人类受试者为准。医生应能够容易判断适

于体重超出上述范围的受试者(例如婴幼儿和老人)的剂量。

[1024] 在一实施方式中,每个患者每天的剂量范围为约0.5mg～500mg;在另一实施方式中,每个患者每天的剂量范围为约0.5mg～200mg;在另一实施方式中,每个患者每天的剂量范围为约1mg～100mg;及在另一实施方式中,每个患者每天的剂量范围为约5mg～50mg;在又一实施方式中每个患者每天的剂量范围为约1mg～30mg。本发明的药物组合物例如可以制成包含约0.5mg～500mg的活性成分或包含约1mg～250mg的活性成分的固态制剂。该药物组合物可以制成包含约1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg或250mg的活性成分的固态制剂。经口给药时,组合物可以制成包含1.0～1000mg的活性成分的片剂形式,例如可根据治疗对象患者的症状调整剂量来包含1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900及1000mg的活性成分。该化合物可根据给药方法一天投与1～4次,例如1天1次或2次。

[1025] 本发明的化合物可以与一种以上的其他药物组合而用于治疗、预防、控制、改善本发明的化合物或其他药物对其有效的疾病或病症,或者减少患所述疾病的风险,但药物组合需要安全且比单独使用其中一种时更有效。这种其他药物可以通过常规的途径和量给药,因此,可以与本发明的化合物同时给药或连续给药。将本发明的化合物与一种以上的其他药物同时给药时,可以设想包含其他药物和本发明的化合物的单位剂型的药物组合物。然而,组合疗法也可以包括将本发明的化合物和一种以上的其他药物以服用时期重叠的不同的服用方法给药的疗法。还可以考虑组合使用一种以上的其他活性成分时,本发明的化合物和其他活性成分可以以比单独使用时的剂量低的剂量使用。

[1026] 因此,本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物以外,还包含一种以上的其他活性成分的组合物。上述组合不仅包括本发明的化合物与一种其他活性化合物的组合,还包括本发明的化合物与两种以上的其他活性化合物的组合。

[1027] 同样地,本发明的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善本发明的化合物对其有效的疾病或病症或者减少患疾病的风险的其他药物组合使用。这种其他药物可以通过常规的途径和量给药,因此,可以与本发明的化合物同时给药或连续给药。将本发明的化合物与一种以上的其他药物同时给药时,可以设想除了本发明的化合物以外,还包含他药物的药物组合物。因此,本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物以外,还包含一种以上的其他活性成分的组合物。

[1028] 本发明的化合物与第二活性成分的重量比可以不同,取决于各成分的有效剂量。通常会使用各成分的有效剂量。因此,例如,将本发明的化合物与其他药剂组合使用时,本发明的化合物与其他药剂的重量比在约1000:1～约1:1000的范围内,包括约200:1～约1:200的范围。本发明的化合物与其他活性成分的组合通常也在上述范围内,但在任一情况下,均要使用各活性成分的有效剂量。在这种组合中,本发明的化合物与其他活性剂可以分开给药或同时给药。另外,可以在投与一种成分之前、同时或之后投与另一种成分。

[1029] CRHR1及CRHR2拈抗剂可以与另一种药理活性化合物或与两种以上的药理活性化合物组合使用,尤其在炎症、疼痛及泌尿系统疾病或病症的治疗中。例如,如上所述,CRHR1及CRHR2拈抗剂,尤其是通式(I)及(II)的化合物或其前体药物或其药理学上可接受的盐或其溶剂化物可以与选自下述药剂中的一种以上的药剂同时、连续或分开给药。

[1030] -阿片类镇痛药,例如吗啡、海洛因、氢吗啡酮(hydromorphone)、羟吗啡酮

(oxymorphone)、左啡诺(levorphanol)、左洛啡烷(levallorphan)、美沙酮(methadone)、哌替啶(meperidine)、芬太尼(fentanyl)、可卡因(cocaine)、可待因(codeine)、双氢可待因(dihydrocodeine)、羟考酮(oxycodone)、氢可酮(hydrocodone)、右丙氧芬(propoxyphene)、纳美芬(nalmefene)、纳洛芬(nalorphine)、纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、纳布啡(nalbuphine)或喷他佐辛(pentazocine)；

[1031] -非甾体消炎药(NSATD)，例如阿司匹林、双氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflunisal)、依托度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奥沙拉秦(olsalazine)、奥沙普秦(oxaprozin)、保泰松(phenylbutazone)、吡罗昔康(piroxicam)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、托美汀(tolmetin)或佐美酸(zomepirac)；

[1032] -巴比妥镇静药，例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲苯比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫戊巴比妥(thiamylal)或戊硫代巴比妥(thiopental)；

[1033] -具有镇静作用的苯二氮平类药物，例如利眠宁(chlordiazepoxide)、二钾氯氮(clorazepate)、地西泮(diazepam)、氟西泮(flurazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、替马西泮(temazepam)或三唑仑(triazolam)；

[1034] -具有镇静作用的H1拈抗剂，例如苯海拉明(diphenhydramine)、美吡拉敏(pyrilamine)、茶氯酸异丙嗪(promethazine)、马来酸氯苯那敏(chlorpheniramine)或氯环嗪(chlorcyclizine)；

[1035] -镇静剂，例如格鲁米特(glutethimide)、甲丙氨酯、甲喹酮或氯醛比林(dichloralphenazone)；

[1036] -骨骼肌松弛药，例如巴氯芬(baclofen)、卡立普多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、环苯扎林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或奥芬那君(orphenadrine)；

[1037] -NMDA受体拈抗剂，例如右美沙芬((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)或其代谢产物右啡烷((+)-3-羟基-N-甲基吗啡喃)、氯胺酮、美金刚、吡咯并喹啉醌、顺式-4-(膦酰基甲基)-2-哌啶羧酸、布地品、EN-3231(MorphiDex(注册商标)，吗啡和右美沙芬的组合制剂)、托吡酯、1,3,3,5,5-五甲基环己胺(neramexane)或包含艾芬地尔、曲索罗地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羟基-1-哌啶基]-1-羟乙基}-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮等NR2B拈抗剂的普增伏特(perzinfotel)；

[1038] -α肾上腺素药，例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦洛新(tamsulosin)、可乐定(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、右美托咪定(dexmedetomidine)、莫达非尼(modafinil)或4-氨基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-

5-(2-吡啶基)喹唑啉；

[1039] -三环类抗抑郁药，例如地昔帕明(desipramine)、丙咪嗪(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

[1040] -抗惊厥药，例如卡马西平(carbamazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、托吡酯(topiramate)或丙戊酸半钠(valproate)；

[1041] -速激肽(NK)拈抗剂，尤其是NK-3、NK-2或NK-1拈抗剂，例如(αR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮杂芳辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-6,13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]-甲基]-1,2-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦、拉奈匹坦(lanepitant)、达匹坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

[1042] -毒蕈碱拈抗剂，例如奥昔布宁(oxybutynin)、托特罗定(tolterodine)、丙哌维林(propiverine)、曲司氯铵(trospium chloride)、达非那新(darifenacin)、索尼芬新(solifenacin)、替米非林(temiverine)或异丙托溴铵(ipratropium)；

[1043] -选择性COX-2抑制剂，例如塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(refecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依他昔布(etoricoxib)或罗美昔布(lumiracoxib)；

[1044] -煤焦油镇痛药，例如扑热息痛(paracetamol)；

[1045] -神经阻滞剂，例如氟哌利多(droperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、奋乃静(perphenazine)、硫利达嗪(Thioridazine)、美索达嗪(mesoridazine)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奥氮平(olanzapine)、利培酮(risperidone)、齐拉西酮(ziprasidone)、喹硫平(quetiapine)、舍吲哚(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索奈哌唑(sonepiprazole)、布南色林(blonanserin)、伊潘立酮(iloperidone)、哌罗匹隆(perospirone)、雷氯必利(raclopride)、佐替平(zotepine)、联苯苄诺(bifeprunox)、阿塞那平(asenapine)、鲁拉西酮(lurasidone)、氨磺必利(amisulpride)、巴拉立酮(balaperidone)、palindore、依利色林(eplivanserin)、奥沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麦克林坦(meclinertant)、Miraxion(注册商标)或沙立佐坦(sarizotan)；

[1046] -香草酸受体激动剂(例如树脂毒素)或拈抗剂(例如辣椒平(capsazepine))；

[1047] -瞬时受体电位阳离子通道亚型(V1、V2、V3、V4、M8、M2、A1)激动剂或拈抗剂；

[1048] -β肾上腺素药，例如普萘洛尔(propranolol)；

[1049] -局部麻醉剂，例如美西律(mexiletine)；

[1050] -皮质类固醇，例如地塞米松(dexamethasone)；

[1051] -5-HT受体激动剂或拈抗剂，尤其是5-HT1B/1D激动剂，例如依来曲普坦(eletriptan)、舒马普坦(sumatriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)或利扎曲普坦(rizatriptan)；

[1052] -5-HT2A受体拈抗剂，例如R(+)-α-(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-哌啶甲醇(MDL-100907)；

[1053] -胆碱能(烟碱)镇痛药，例如依普罗尼林(ispronicline)(TC-1734)、(E)-N-甲基-

4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮杂环丁烷基甲氧基)-2-氯吡啶(ABT-594)或尼古丁；

[1054] -Tramadol(注册商标)；

[1055] -PDEV抑制剂,例如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-n-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非:sildenafil)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)吡嗪并[2′,1′:6,1]吡啶并[3,4-b]吲哚-1,4-二酮(IC-351或他达那非:tadalafil)、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-磺酰基)苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非:vardenafil)、5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)氨基]-2-[(2S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-羧酰胺或3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺酰胺；

[1056] -α-2-δ配体,例如加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、3-甲基加巴喷丁、(3-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-3-基)乙酸、(3S,5R)-3-(氨基甲基)-5-甲基庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯氨酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)脯氨酸、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-((1-(氨基甲基)环己基)甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-((1H-四唑-5-基)甲基)环庚基]甲基胺、(3S,4S)-(1-(氨基甲基)-3,4-二甲基环戊基)乙酸、(3S,5R)-3-(氨基甲基)-5-甲基辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基壬酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基辛酸、(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基庚酸或(3R,4R,5R)-3-氨基-4,5-二甲基辛酸；

[1057] -大麻素；

[1058] -代谢型谷氨酸亚型1受体(mGluR1)拈抗剂；

[1059] -5-羟色胺再摄取抑制剂,例如舍曲林(sertraline)、舍曲林代谢产物去甲舍曲林、氟西汀(fluoxetine)、去甲氟西汀(氟西汀去甲代谢产物)、氟伏沙明(fluvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、西酞普兰(citalopram)、西酞普兰代谢产物去甲西酞普兰、草酸艾司西酞普兰(escitalopram)、芬氟拉明(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊福西汀(ifoxetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、达泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(ericlamine)或曲唑酮(trazodone)；

[1060] -去甲肾上腺素(noradrenaline或norepinephrine)再摄取抑制剂,例如马普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazapine)、羟丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米塞林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、安非他酮代谢产物羟基安非他酮、诺米芬新(nomifensine)或维洛沙秦(viloxazine)(Vivalan(注册商标)),尤其是选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如瑞波西汀(reboxetine)(尤其是(S,S)-瑞波西汀)；

[1061] -5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂,例如文拉法辛(venlafaxine)、文拉法辛代谢产物O-去甲文拉法辛、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代谢产物去甲氯米帕明、度

洛西汀(duloxetine)、米那普仑(milnacipran)或丙咪嗪(imipramine)；

[1062] -诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂,例如S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-L-高半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)-氨基]乙基]-4,4-二氧代-L-半胱氨酸、S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸、(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚酸、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫代]-5-氯-3-氰基吡啶;2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-4-氯苯甲氰、(2S,4R)-2-氨基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫代]-5-噻唑丁醇、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-6-(三氟甲基)-3-氰基吡啶、2-[[(1R,3S)-3-氨基-4-羟基-1-(5-噻唑基)丁基]硫代]-5-氯苯甲氰、N-[4-[2-(3-氯苄基氨基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒或胍基乙基二硫化物；

[1063] -乙酰胆碱酯酶抑制剂,例如多奈哌齐(donepezil)；

[1064] -前列腺素E2亚型4(EP4)拮抗剂,例如N-[([2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基]氨基)-羰基]-4-甲基苯磺酰胺或4-[(1S)-1-([[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基]氨基)乙基]苯甲酸；

[1065] -白三烯B4拮抗剂;例如1-(3-联苯基-4-基甲基-4-羟基-二氢苯并哌喃-7-基)-环戊烷羧酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧基乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870；

[1066] -5-脂氧合酶抑制剂,例如齐留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹诺酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)；

[1067] -钠通道阻滞剂,例如利多卡因(lidocaine)；

[1068] -钙通道阻滞剂,例如齐考诺肽(ziconotide)、唑尼沙胺(zonisamide)或米贝拉地尔(mibefradil)；

[1069] -5-HT3拮抗剂,例如昂丹司琼(ondansetron)；

[1070] -化疗药物,例如奥沙利铂(oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶、亚叶酸(leucovorin)或紫杉醇(paclitaxel)；

[1071] -降钙素基因相关肽(CGRP)拮抗剂；

[1072] -缓激肽(BK1及BK2)拮抗剂；

[1073] -电压门控型钠依赖性通道阻滞剂($Nav_{1.7}$、$Na_{v1.8}$)；

[1074] -电压依赖性钙通道阻滞剂(N型、T型)；

[1075] -P2X(离子通道型ATP受体)拮抗剂；

[1076] -酸敏感离子通道(ASIC1a、ASIC3)拮抗剂；

[1077] -血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂,例如AT2拮抗剂；

[1078] -血管紧张素受体阻滞剂(ARB)；

[1079] -直接肾素抑制剂(DRI)；

[1080] -盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)；

[1081] -funny通道(If通道)抑制剂,例如伊伐布雷定(ivabradine)；

[1082] -趋化因子CCR2B受体拮抗剂；

[1083] -组织蛋白酶(B、S、K)抑制剂；

[1084] -sigma1受体激动剂或拈抗剂；

[1085] -心肌小节调节剂，例如omecamtiv mecarbil(OM)或MYK-491、Mavaca mten；

[1086] -可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激物，例如vericiguat；

[1087] -Apelin受体激动剂；

[1088] -心力衰竭用药物，例如沙库比曲(sacubitril)和缬沙坦(valsartan)的结合药物Entresto(注册商标)；

[1089] 或这些的药理学上可接受的盐或溶剂化物。

[1090] 上述组合在治疗中带来包括增强活性在内的显著的优点。

[1091] 本发明的药物组合物(可通过混合制备且适于环境温度及大气压)可适用于经口给药、非消化道给药或直肠给药，因此可以具有片剂、胶囊、口服液制剂、散剂、粒径剂、锭剂、冲剂(reconstitutable powder)、注射剂、输液剂、悬浮剂或栓剂等剂型。通常优选经口给药用组合物。用于经口给药的片剂及胶囊可以为单位剂型，并且可以包含常规赋形剂，例如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙)；片剂润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅)；崩解剂(例如马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠)；及可接收的润湿剂(例如月桂基硫酸鈉)。片剂可以根据一般药学实践中已知的方法进行包衣。

[1092] 口服液制剂例如可以是水性或油性悬浮液、溶液、乳液、糖浆或酏剂的形态，或者可以是能够在使用前用水或其他合适的溶剂还原的干燥产品。这种液体制剂可以包含一般的添加剂，例如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或食用氢化脂肪)、乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶)、非水性溶剂(例如可以包括杏仁油、油酯、乙醇或分馏植物油等食用油)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、或山梨酸)，并且可根据需要添加一般的调味剂或着色剂、缓冲盐及甜味剂。可以适当调制经口给药用制剂以控制活性化合物或其药理学上可接受的盐的释放。

[1093] 关于非消化道给药，可以利用通式(I)或(II)的化合物或其药理学上可接受的盐及灭菌溶剂来制备单位剂型。注射用制剂可以利用通式(I)或(II)的化合物或其药理学上可接受的盐和灭菌溶剂，根据需要添加防腐剂来制备，并且例如以单剂量安瓿或多剂量小瓶等单位剂型存在。组合物可以是油性或水性溶剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式，并且可以包含悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等调配剂。或者，活性成分可以是在使用前用灭菌无热原水等合适的溶剂调配的散剂。根据溶剂及所用浓度，化合物可以悬浮或溶解于溶剂中。制备溶液时，在将其装入小瓶或安瓿并密封之前可以溶解化合物以备注射并进行过滤灭菌。有利的是将局部麻醉剂、防腐剂缓冲剂等助剂溶解于溶剂中。为了提高稳定性，可以将组合物装入小瓶之后进行冷冻并在真空下除水。除了化合物悬浮于溶剂中而不是溶解于溶剂中且无法通过过滤进行灭菌这一点以外，非消化道型悬浮液基本以相同的方法制备。化合物能够在悬浮于灭菌溶剂之前暴露于环氧乙烷中来进行灭菌。有利的是在组合物中包含表面活性剂或润湿剂以促进化合物的均匀分布。

[1094] 洗剂可以用水性或油性基质配制，通常包含一种以上的乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。滴剂可以用水性或非水性基质配制，也包含一种以上的分散剂、稳定剂、悬浮剂、助溶剂或悬浮剂。还可以包含防腐剂。

[1095] 通式(I)或(II)的化合物或其药理学上可接受的盐也可以配制成直肠给药型组合

物,例如包含可可脂或其他甘油酯等常规的栓剂基质的栓剂或保留灌肠剂。

[1096] 通式(I)或(II)的化合物或其药理学上可接受的盐也可以配制成长效制剂(depot preparation)。这种长效制剂可以通过植入(例如,皮下或肌肉内)或肌肉注射来给药。因此,例如,通式(I)或(II)的化合物或其药理学上可接受的盐可以用聚合性或疏水性材料(例如,合适的油中的乳液)或离子交换树脂制备,或者也可以配制成难溶盐等难溶性衍生物。

[1097] 关于鼻腔给药,通式(I)或(II)的化合物或其药理学上可接受的盐可以配制成通过计量装置或单位剂量装置给药的溶液,或者利用合适的递送装置给药的与合适的载体混合的散剂。因此,通式(I)或(II)的化合物或其药理学上可接受的盐可以配置成用于经口给药、口腔给药、非消化道给药、局部给药(包括滴眼给药及鼻腔给药)、长效给药或直肠给药,或者配制成适用于通过吸入或吹入(通过嘴或鼻子)给药的剂型。通式(I)或(II)的化合物及其药理学上可接受的盐可以配制成适用于局部给药的剂型,例如软膏、乳膏、凝胶、洗剂、贴膏、贴片、阴道栓、气溶胶或滴剂(例如滴眼液、滴耳剂或滴鼻剂)。软膏和乳膏例如可以用水性或油性基质,并添加合适的增稠剂和/或凝胶剂来配制。眼膏可以用灭菌成分,以灭菌方式配制。

[1098] 一般合成

[1099] 在本说明书全文中,所用缩写代表以下含义。

[1100] BINAP:三邻甲苯基膦、三苯基胂、2,2′-双(二苯基膦)-1,1′-联萘基

[1101] Boc:叔丁氧基羰基

[1102] JohnPhos:2-(二叔丁基膦)联苯

[1103] CDI:1,1′-羰基二咪唑

[1104] CyJohnPhos:2-(二氯己基膦)联苯

[1105] DABCO:1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

[1106] DavePhos:2-(二环己基膦)-2′-(二甲基氨基)联苯

[1107] dba:二亚苄基丙酮

[1108] DBN:1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯

[1109] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[1110] DCM:二氯甲烷

[1111] DIEA:N,N-二异丙基乙胺

[1112] DME:1,2-二甲氧基乙烷

[1113] DMEDA:N,N′-二甲基乙二胺

[1114] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[1115] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[1116] DMAP:N,N-二甲基-4-氨基吡啶

[1117] DMSO:二甲基亚砜

[1118] EDC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[1119] ESI:电喷雾电离

[1120] EtOAc:乙酸乙酯

[1121] EtOH:乙醇

[1122] Ex:实施例

[1123] HOBT:1-羟基苯并三唑

[1124] HATU:O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐

[1125] HBTU:O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐

[1126] HPLC:高效液相色谱法

[1127] IPE:二异丙基醚

[1128] Ir[dF(CF_3)ppy)$_2$(dtbbpy)PF_6:[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶-N^1,$N^{1'}$]双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]六氟磷酸铱(III)

[1129] LC:液相色谱法

[1130] LG:离去基团

[1131] tR:停留时间

[1132] MeCN:乙腈

[1133] MeOH:甲醇

[1134] MHz:兆赫

[1135] Ms:甲磺酸酯

[1136] MS:质谱法

[1137] MS 4A:4A分子筛

[1138] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[1139] NMR:核磁共振

[1140] Pd(dppf)Cl_2:[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)

[1141] Pd(PPh_3)$_4$:四(三苯基膦)钯(0)

[1142] rt:室温

[1143] SFC:超临界流体色谱法

[1144] SPhos:2-二环己基膦-2′,6′-二甲氧基联苯

[1145] tBuXPhos:2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯

[1146] T3P(注册商标):丙基磷酸酐(环状三聚体)

[1147] TEA:三乙胺

[1148] TFA:三氟乙酸

[1149] THF:四氢呋喃

[1150] THP:四氢吡喃

[1151] TLC:薄层色谱法

[1152] TMEDA:N,N,N',N'-四甲基乙二胺

[1153] TosMIC:对甲苯磺酰甲基异腈

[1154] UV:紫外线

[1155] XPhos:2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯

[1156] Xantphos:4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽

[1157] 同样地,术语“碱”对所使用的碱的特性没有特别限制,通常用于这种类型的反应中的任意碱均可在本说明书中使用。这些碱的例子包括碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾及氢氧化钡;碱金属氰化物,例如氢化锂、氢化钠及氢化钾;碱金

属醇盐，例如甲醇钠、乙醇钠及叔丁醇钾；碱金属碳酸盐，例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾及碳酸铯；碱金属碳酸氢盐，例如碳酸氢锂、碳酸氢钠及碳酸氢钾；胺，例如N-甲基吗啉、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二异丙基乙胺、N-甲基哌啶、吡啶、4-吡咯烷吡啶、甲基吡啶、2,6-二(叔丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、N,N-二甲基-4-氨基吡啶(DMAP)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、二甲基吡啶及三甲基吡啶；碱金属氨基化物，例如氨基锂、氨基钠、氨基钾、二异丙基氨基锂、二异丙基氨基钾、二异丙基氨基钠、双(三甲基硅基)氨基锂及双(三甲基硅基)氨基钾，但并不限于此。其中优选三乙胺、二异丙基乙胺、DMAP、DBU、DBN、DABCO、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钾、磷酸钾、氢氧化钡及碳酸铯。

[1158] 该反应通常且优选在惰性溶剂的存在下发挥作用。只要对反应或所使用的试剂没有不良反应，且至少在一定程度上能够溶解试剂，则所使用的溶剂的特性并没有特别限制。合适的溶剂的例子包括：卤代烃，例如DCM、氯仿、四氯化碳及二氯乙烷；醚，例如二乙醚、二异丙基醚、THF及1,4-二噁烷；芳香烃，例如苯、甲苯及硝基苯；氨基化物，例如DMF、DMA及六甲基磷酰三胺；胺，例如N-甲基吗啉、三乙胺、三丙胺、三丁胺、二异丙基乙胺、N-甲基哌啶、吡啶、4-吡咯烷吡啶、N,N-二甲基苯胺及N,N-二乙基苯胺；酒精，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇及丁醇；腈，例如乙腈及苯甲腈；亚砜，例如二甲基亚砜(DMSO)及环丁砜；酮，例如丙酮及二乙基酮，但并不限于此。在这些溶剂中，优选DMF、DMA、DMSO、THF、二乙基醚、二异丙基醚、二甲氧基乙烷、乙腈、DCM、二氯乙烷及氯仿，但并不限于此。

[1159] 若没有特别指明，则通过下述非限制性实施例对本发明进行说明：所有试剂均为市售品，所有操作均在18～25℃的范围内的室温或环境温度下进行；利用Biotage Initiator或Biotage Initiator+进行微波反应；利用旋转蒸发仪，在减压下，高达60℃的浴温下进行溶剂的蒸发；通过薄层色谱法(TLC)观察反应，而反应时间仅供说明；至少利用TLC(预涂Merck硅胶60F_{254}的TLC板或预涂Merck NH_2 F_{254}的HPTLC板)、质谱法或NMR中的一种确保所分离出的化合物的结构和纯度。产率仅用于说明目的。利用Biotage SNAP KP-Sil、Biotage SN AP Isolute NH2、Merck硅胶60(230～400目ASTM)、Fuji Silysia Chromatorex(注册商标)NH-DM1020及NH-DM2035、Wako Wakogel C300-HG、Yamazen Hi-FLASH column或YMC DispoPack-SIL实施了快速柱色谱法。利用强阳离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)或强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)PE-AX,1g/6mL,Biotage)对HPLC(制备型LC-MS)进行预纯化。通过HPLC(制备型LC-MS)或SFC(制备型SFC-MS)，利用以下装置和条件进行化合物的纯化。

[1160] HPLC：

[1161] 装置：Waters MS-trigger AutoPurification(注册商标)系统

[1162] 柱：Waters XBridge C8、19mmx50mm、5μm粒径或Waters XBridge C18、19mmx50mm、5μm粒径

[1163] 流动相1：(A)0.05％(v/v)氨水溶液、(B)MeOH或MeCN

[1164] 流动相2：(A)0.05％(v/v)甲酸水溶液、(B)MeOH或MeCN

[1165] 流动相3：(A)10mM甲酸铵水溶液、(B)MeCN/水＝90/10(v/v)

[1166] 流动速率：20mL/min

[1167] 梯度:在5分钟、7分钟或10分钟内为A/B(95/5)～A/B(5/95)

[1168] SFC:

[1169] 装置:配备ACQUITY QDa检测仪的Waters Prep15 SFC系统

[1170] 柱:Waters Torus 2-PIC、10mmx150mm、5μm粒径;Waters Torus DEA、10mmx150mm、5μm粒径;Waters Torus DIOL、10mmx150mm、5μm粒径;Waters Torus 1-AA、10mmx150mm、5μm粒径

[1171] 流动相:(A)二氧化碳(CO_2)、(B)MeOH或MeOH中的10mM氨

[1172] 流动速率:15mL/min

[1173] 梯度:在7分钟或10分钟内为A/B(95/5)～A/B(60/40)

[1174] 温度:40℃

[1175] 压力:120bar(1740psi)

[1176] 通过配备有ZQ质谱仪和UV检测器的Waters Alliance HPLC系统获得质谱数据(ESI)。若无特别说明,则通过400MHz(JEOLJNM-ECZ400S),将氘代氯仿(99.8%D)或二甲基亚砜(99.9%D)用作溶剂,相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)以百万分率(ppm)算出NMR数据;所使用的常规缩写为:s＝单峰、d＝双峰、t＝三重峰、q＝四重峰、m＝多重峰、br＝宽峰等。化学符号具有其常规含义;M(mol/L)、L(升)、mL(毫升)、g(克)、mg(毫克)、mol(摩尔)、mmol(毫摩尔)。

[1177] 所制备的各化合物通常按照ChemBioDraw(Ultra,version 12.0,CambridgeSofi)命名。

[1178] 确定HPLC停留时间的条件:

[1179] QC方法:

[1180] 装置:配备有PDA检测器和ZQ质谱仪的Waters Acquity Ultra Performance LC

[1181] 柱:YMC Triart C18、2.1x100mm、1.9μm粒径

[1182] 柱温:60℃

[1183] PDA检测:200～400nm扫描

[1184] MS检测:ESI正/负模式

[1185] 流动相:

[1186] A:10mM乙酸铵水溶液

[1187] B:乙腈

[1188]

时间(分钟)	A(%)	B(%)
0	90	10
0.05	90	10
1.9	5	95
2.5	5	95
2.51	90	10

[1189]

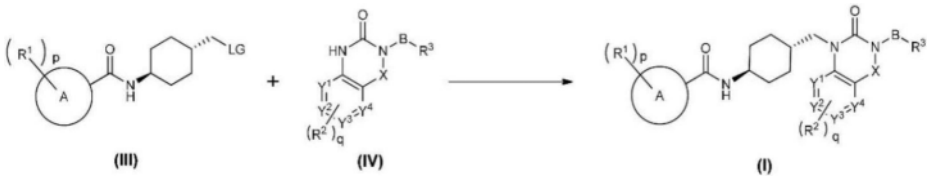
运行时间	3分钟
流动速率	075mL/分钟

[1190] 通式(I)及(II)的所有化合物均能够通过下述一般方法中的步骤,实施例合成部分和中间体合成部分中说明的具体方法或这些方法的步骤变更来制备。本发明除了在工序中使用的任一新型中间体以外,还包括用于制备通式(I)(II)的化合物的一种以上的这些工序。

[1191] 若无特别说明,则在以下一般方法中,描述符号(R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、A、B、X、p、q、Y^1、Y^2、Y^3及Y^4)如预先对通式(I)及(II)的化合物所定义。若在以下中间体合成部分中未特别说明,则在以下一般合成中的所有起始物质可以为市售品或可以通过本领域技术人员熟知的常规方法获得。

[1192] <方案1>

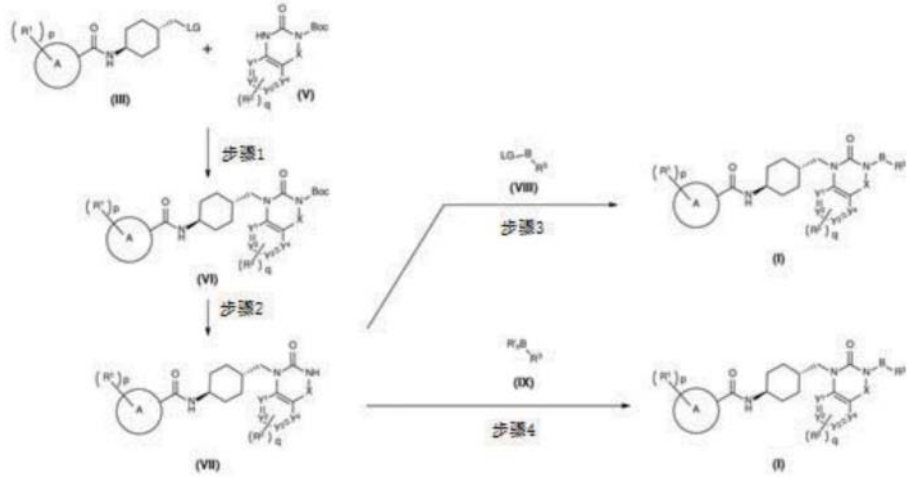
[1193] [化学式5]

[1194] 

[1195] 在方案1中,能够通过在惰性溶剂中,合适的碱的存在下,通式(III)的化合物与通式(IV)的化合物的取代反应来获得通式(I)的化合物。LG是合适的离去基团,例如O-三氟甲磺酸酯、O-甲磺酸酯、O-甲磺酸酯、碘化物、溴化物、氯化物、氯化物。合适的碱的例子包括氢化钠、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钾、三乙胺、吡啶及N,N-二异丙基乙胺等,但并不限于此。合适的有机溶剂的例子包括THF、1,4-二噁烷、DMF、DMSO、MeCN、DMA、NMP、甲苯等,但并不限于此。该反应可在约-20～200℃的温度范围内进行,更优选在约0～100℃的温度范围内进行。通常,反应时间为约30分钟～48小时,更优选为约1小时～24小时。

[1196] <方案2>

[1197] [化学式6]

[1198] 

[1199] 在方案2中,所有化合物的X为键。

[1200] 在方案2的步骤-1中,能够通过与方案1中的一般方法类似的方法,在取代反应条件下,利用通式(III)的化合物及通式(V)的化合物来制备通式(VI)的化合物。

[1201] 在方案2的步骤-2中，通过常规酸处理(例如，1,4-二噁烷中的氯化氢、TFA-DCM)进行Boc基的脱保护来获得通式(VII)的化合物。

[1202] 在方案2的步骤-3中，能够通过与方案1中的一般方法类似的方法，利用通式(VII)的化合物及通式(VIII)的化合物来制备通式(I)的化合物。

[1203] 在方案2的步骤-3中，B为化学键时，在合适的过渡金属催化剂的存在下且存在碱或不存在碱的条件下，在合适的有机溶剂中，在偶联条件下，通过通式(VII)的化合物与通式(VIII)的化合物的交叉偶联反应来获得通式(I)的化合物。合适的过渡金属催化剂的例子包括：四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、铜(0)、乙酸铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、碘化铜(I)、氧化亚铜、三氟甲磺酸铜(II)、乙酸铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、碘化铜(II)、氧化铜、三氟甲磺酸铜(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(II)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)。优选的催化剂为四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(0)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)。合适的有机溶剂的例子包括：THF；1,4-二噁烷；DMF；MeCN；DMSO；DMA；醇，例如甲醇或乙醇；卤代烃，例如DCM、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳；及二乙基醚。合适的碱的例子包括：磷酸三钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸铯及碳酸钾。可以在合适的添加剂的存在下进行该反应。这种添加剂的例子包括：4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)、三苯基膦、三叔丁基膦、1,1′-双(二苯基膦)二茂铁、三-2-呋喃基膦、三邻甲苯基膦、三苯基胂、2,2′-双(二苯基膦)-1,1′-联萘基(BINAP)、2-(二氯己基膦)联苯基(CyJohnPhos)、2-(二环己基膦)-2′-(二甲基氨基)联苯基(DavePhos)、2-二环己基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯基(XPhos)、2-二环己基膦-2′,6′-二甲氧基联苯基(SPhos)、2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯基(tBuXPhos)、2-(二叔丁基膦)联苯基(JohnPhos)、N,N’-二甲基乙二胺(DMEDA)、N,N,N’,N’-四甲基乙二胺(TMEDA)、2,2’-联吡啶、1,10-邻二氮杂菲。该反应可在约50～200℃的温度范围内进行，更优选在约80～150℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约5分钟～48小时，更优选为约30分钟～24小时。或者，该反应可以用微波系统进行。该反应可在约100～200℃的温度范围内进行，更优选在约120～160℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约10分钟～3小时，更优选为约15分钟～1小时。

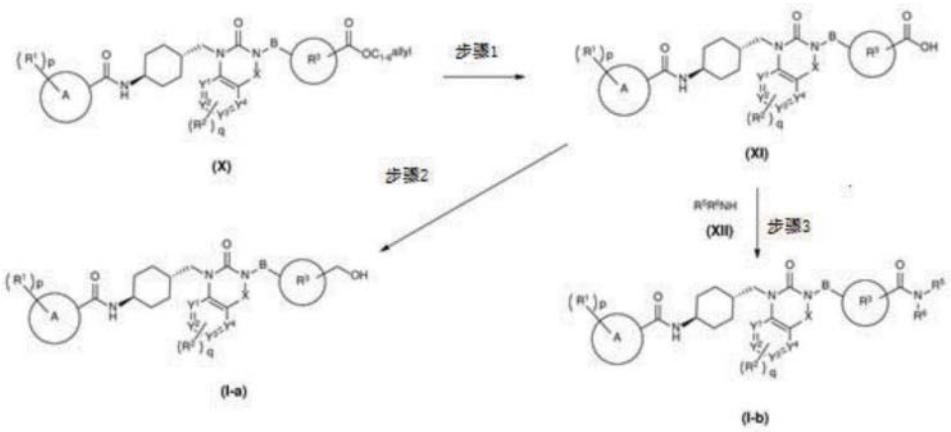
[1204] 在方案2的步骤-4中，B为化学键时，能够利用通式(VII)的化合物、通式(IX)的合适的硼酸或硼酸盐及铜盐，在惰性溶剂中，存在脱水剂或不存在脱水剂且存在碱或不存在碱的条件下制备通式(I)的化合物。在BR'_s的表述中，R’表示OH、O-低级烷基或氟，s为2或3，B为硼原子。作为具体的取代基，记载有$B(OH)_2$、$B(O\text{-低级烷基})_2$、$B(低级烷基)_2$、三氟硼酸钾(BF_3^-)(BF_3K)，在$B(O\text{-低级烷基})_2$的情况下，可以在低级烷基之间形成环。合适的铜盐的例子包括铜(0)、乙酸铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、碘化铜(I)、氧化亚铜、三氟甲磺酸铜(II)、乙酸铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、碘化铜(II)、氧化铜、三氟甲磺酸铜(II)。合适的碱的例子包括三乙胺、吡啶及N,N-二异丙基乙胺等，但并不限于此。合适的有机溶剂的例子包括DCM、二氯乙烷、MeOH、EtOH、THF、1,4-二噁烷、DMF、MeCN、DMA、甲苯等。脱水剂的例子包括MS 4A、硫酸镁、硫酸钠，但并不限于此。该反应可在约-20～150℃的温度范围内进行，

更优选在约0～100℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约30分钟～7天，更优选为约1小时～24小时。

[1205] 若通式(VIII)或(IX)的化合物具有保护基，则在获得通式(I)的化合物时需要脱保护步骤。能够通过本领域技术人员熟知的常规方法实施脱保护步骤(常用保护基参考T.W.Greene et al.编辑“Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition”(John Wiley&Sons,2007))。

[1206] <方案3>

[1207] [化学式7]

[1208] 

[1209] 在方案3中，能够通过与方案1中的一般方法类似的方法制备通式(X)的化合物。

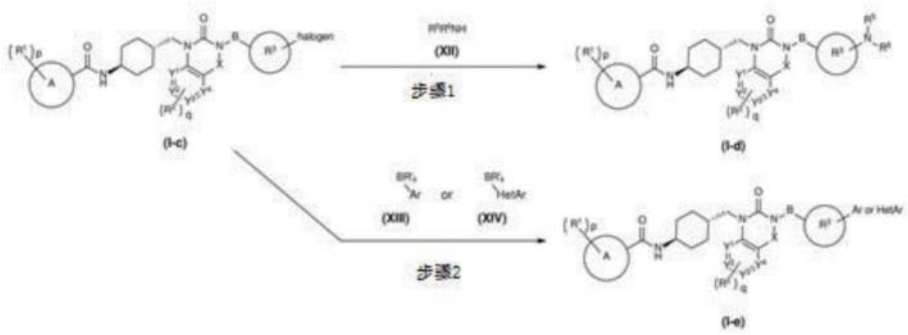
[1210] 在方案3的步骤-1中，能够通过对通式(X)的化合物进行水解来获得通式(XI)的化合物。该水解能够通过常规工序进行。在一般的工序中，水解在碱性条件下进行，例如在氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂的存在下进行。合适的溶剂例如包括：醇，例如水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、2-甲氧基乙醇及乙二醇；醚，例如THF、DME及1,4-二噁烷；氨基化物，例如DMF和六甲基磷酰三胺；及亚砜，例如DMSO。优选的溶剂是水、甲醇、乙醇、丙醇、THF、DME、1,4-二噁烷、DMF及DMSO。该反应可在约20～100℃的温度范围内进行约5分钟～24小时。

[1211] 在方案3的步骤-2中，能够通过还原通式(XI)的化合物来制备通式(I-a)的化合物。在一般的工序中，通过在惰性溶剂中使用氢化铝锂、硼烷、硼氢化锂、硼氢化钠等还原剂进行还原。合适的溶剂包括THF、DME及1,4-二噁烷等醚。该反应可在约-80～100℃的温度范围内进行约5分钟～24小时。或者，在醇(例如水、MeOH、EtOH)中使用硼氢化钠还原通式(XI)的化合物之前，通式(XI)的化合物可以在惰性溶剂(例如，THF、1,4-二噁烷)中，在存在碱或不存在碱的条件下(例如TEA、吡啶、DIEA)与用于活化羧酸部分的试剂(例如CDI、氯甲酸异丁酯)进行反应。

[1212] 在方案3的步骤-3中，能够通过在THF、DME、1,4-二噁烷、DMF、DMA及DCM等合适的溶剂中，优选在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、DMAP、DABCO及DBU等碱的存在下，使用HBTU、HATU、T3P(注册商标)、EDC及EDC-HOBT等缩合剂，利用通式(XI)的化合物与通式(XII)的化合物进行缩合来制备通式(I-b)的化合物。该反应可在约5～60℃的温度范围内进行1小时～48小时。

[1213] <方案4>

[1214] [化学式8]

[1215] 

[1216] 在方案4中，能够通过与方案1中的一般方法类似的方法制备通式(I-c)的化合物。

[1217] 在方案4的步骤-1中，能够利用通式(I-c)的化合物及亲核试剂(XII)，通过在惰性溶剂中，合适的碱的存在下进行取代反应来制备通式(I-d)的化合物。合适的碱的例子包括氢化钠、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钾、三乙胺、吡啶、DBU及N,N-二异丙基乙胺等，但并不限于此。合适的有机溶剂的例子包括THF、1,4-二噁烷、DMF、DMSO、MeCN、DMA、2-丙醇、NMP、甲苯等。该反应可在约-20～200℃的温度范围内进行，更优选在约0～100℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约30分钟～48小时，更优选为约1小时～24小时。或者，该反应可以用微波系统进行。该反应可在约100～300℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约10分钟～3小时，更优选为约15分钟～1小时。

[1218] 另外，R^4为O-取代基(例如-O-C_{1-6}烷基、-O-C_{3-7}环烷基及-O-杂环基)时，能够使用合适的醇来替代亲核试剂(XII)，通过与方案4的步骤-1中的方法类似的方法来制备通式(II)的化合物。

[1219] 在方案4的步骤-2中，能够在有机溶剂中，在存在合适的过渡金属催化剂、存在碱或不存在碱及存在水或不存在水的条件下，通过通式(I-c)的化合物与通式(XIII)及(XIV)的硼酸或硼酸盐的交叉偶联反应来制备通式(I-e)的化合物。在BR'_s的表述中，R'表示OH、O-低级烷基或氟，s为2或3，B为硼原子。作为具体的取代基，记载有$B(OH)_2$、$B(O\text{-低级烷基})_2$、$B(低级烷基)_2$、三氟硼酸钾(BF_3^-)(BF_3K)，在$B(O\text{-低级烷基})_2$的情况下，可以在低级烷基之间形成环。合适的过渡金属催化剂的例子包括：四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、铜(0)、乙酸铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、碘化铜(I)、氧化亚铜、三氟甲磺酸铜(II)、乙酸铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、碘化铜(II)、氧化铜、三氟甲磺酸铜(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(II)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)。优选的催化剂为四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(0)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)。合适的有机溶剂的例子包括：THF；1,4-二噁烷；DMF；MeCN；醇，例如甲醇或乙醇；卤代烃，例如DCM、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳；及二乙醚。合适的碱的例子包括：磷酸三钾、碳酸氢钠、碳酸钠及碳酸钾。可以在合适的添加剂的存在下进行该反应。这种添加剂的例子包括：4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽、三苯基膦、三叔丁基膦、1,1′-双(二苯基膦)二茂铁、三-2-呋喃基膦、三邻甲苯基膦、2-(二氯己基膦)联苯基、三苯基胂。该反应可在约50～200℃的温度范围内进行，更优选在约80～150℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约5分钟～48小时，更优选为约30分钟～24小时。或者，该反应可以用微波系统进行。

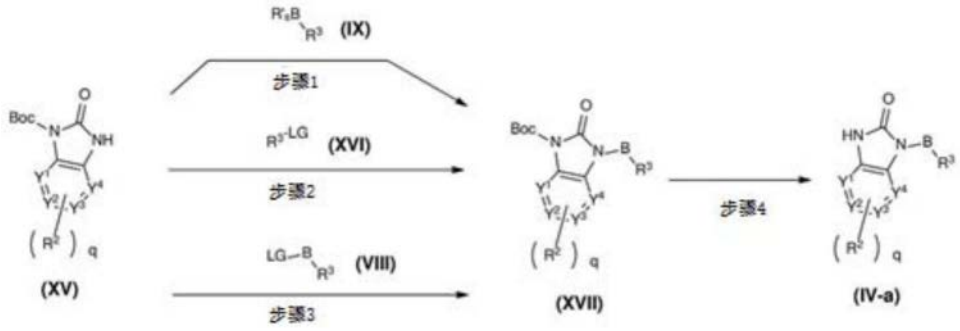
该反应可在约100～200℃的温度范围内进行，更优选在约120～160℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约10分钟～3小时，更优选为约15分钟～1小时。

[1220] 另外，R^4为不饱和取代基(例如烯基、环烷基，尤其是饱和杂环)时，通式(I)的化合物能够通过与方案4的步骤-2的类似的方法制备。而且，该不饱和取代基能够通过一般的氢化反应转化成饱和取代基(例如烷基、环烷基、饱和杂环)。一般的氢化反应可以在合适的过渡金属催化剂的存在下，在氢气氛下，在合适的有机溶剂中进行。合适的过渡金属催化剂的例子包括：氧化钯(IV)、碳载钯、钯-丝蛋白、氢氧化钯、碳载钌。合适的有机溶剂的例子包括THF、1,4-二噁烷、EtOAc、MeOH、EtOH、DMF、DMSO、MeCN、DMA、甲苯等。该反应可在约0～100℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约30分钟～48小时，更优选为约1小时～24小时。

[1221] 若通式(XII)、(XIII)或(XIV)的化合物具有保护基，则在获得通式(I-d)及(I-e)的化合物时需要脱保护步骤。能够通过本领域技术人员熟知的常规方法实施脱保护步骤(常用保护基参考T.W.Greene et al.编辑“Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition”(John Wiley&Sons,2007))。

[1222] 〈方案5〉

[1223] [化学式9]

[1224] 

[1225] 在方案5的步骤-1中，能够通过与方案2的步骤4中的一般方法类似的方法，利用通式(XV)的化合物及通式(IX)的合适的硼酸或硼酸盐来制备通式(XVII)的化合物。

[1226] 在方案5的步骤-2中，B为化学键时，在合适的过渡金属催化剂的存在下且存在碱或不存在碱的条件下，在合适的有机溶剂中，在偶联条件下，通过通式(XV)的化合物与通式(XVI)的化合物的交叉偶联反应来获得通式(XVII)的化合物。合适的过渡金属催化剂的例子包括：四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、铜(0)、乙酸铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、碘化铜(I)、氧化亚铜、三氟甲磺酸铜(II)、乙酸铜(II)、溴化铜(II)、氯化铜(II)、碘化铜(II)、氧化铜、三氟甲磺酸铜(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(II)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)。优选的催化剂为四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、乙酸钯(II)、氯化钯(II)、双(乙腈)二氯化钯(0)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)及双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)。合适的有机溶剂的例子包括：THF；1,4-二噁烷；DMF；DMSO；DMA；MeCN；醇，例如甲醇或乙醇；卤代烃，例如DCM、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳；及二乙基醚。合适的碱的例子包括：磷酸三钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸铯及碳酸钾。

[1227] 可以在合适的添加剂的存在下进行该反应。这种添加剂的例子包括：4,5-双(二苯

基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)、三苯基膦、三叔丁基膦、1,1′-双(二苯基膦)二茂铁、三-2-呋喃基膦、三邻甲苯基膦、三苯基胂、2,2′-双(二苯基膦)-1,1′-联萘基(BINAP)、2-(二氯己基膦)联苯基(CyJohnPhos)、2-(二环己基膦)-2′-(二甲基氨基)联苯基(DavePhos)、2-二环己基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯基(XPhos)、2-二环己基膦-2′,6′-二甲氧基联苯基(SPhos)、2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯基(tBuXPhos)、2-(二叔丁基膦)联苯基(JohnPhos)、N,N’-二甲基乙二胺(DMEDA)、N,N,N’,N’-四甲基乙二胺(TMEDA)、2,2’-联吡啶、1,10-邻二氮杂菲。

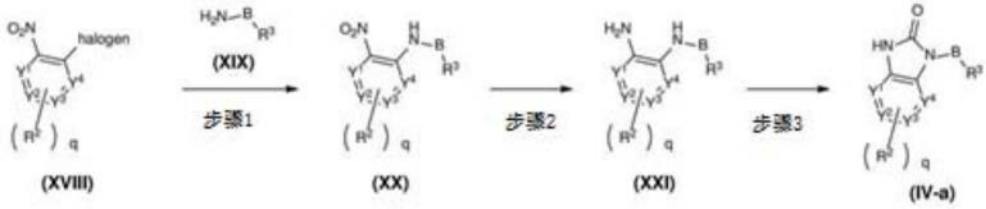
[1228] 该反应可在约50～200℃的温度范围内进行,更优选在约80～150℃的温度范围内进行。通常,反应时间为约5分钟～48小时,更优选为约30分钟～24小时。或者,该反应可以用微波系统进行。该反应可在约100～200℃的温度范围内进行,更优选在约120～160℃的温度范围内进行。通常,反应时间为约10分钟～3小时,更优选为约15分钟～1小时。

[1229] 在方案5的步骤-3中,能够通过与方案1中的一般方法类似的方法,利用通式(XV)的化合物及通式(VIII)的化合物来制备通式(XVII)的化合物。

[1230] 在方案5的步骤-4中,通过常规酸处理(例如,1,4-二噁烷中的氯化氢、TFA-DCM)对通式(XVII)的化合物的Boc基进行脱保护来获得通式(IV)的化合物。

[1231] <方案6>

[1232] [化学式10]

[1233] 

[1234] 在方案6的步骤-1中,能够通过与方案1中的一般方法类似的方法,利用通式(XVIII)的化合物及通式(XIX)的化合物来制备通式(XX)的化合物。或者,能够通过在方案5的步骤-2中记载的交叉偶联反应的一般方法类似的方法,利用通式(XVIII)的化合物及通式(XIX)的化合物来制备通式(XX)的化合物。

[1235] 在方案6的步骤-2中,能够利用通式(XX)的化合物,通过与在方案4的步骤-2中记载的一般氢化反应类似的氢化反应来制备通式(XXI)的化合物。

[1236] 或者,能够在存在酸或不存在酸(例如,乙酸、盐酸、氯化铵)的条件下,在有机溶剂(例如,MeOH、EtOH、水)中,利用通式(XX)的化合物及合适的还原剂(例如,铁、$SnCl_2$、锌、碳载锇)来制备通式(XXI)的化合物。

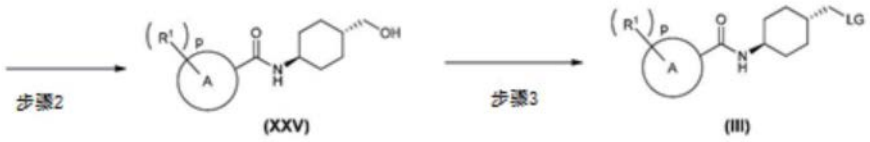
[1237] 在方案6的步骤-3中,在合适的有机溶剂中,存在碱或不存在碱的条件下,通过通式(XXI)的化合物与CDI、光气、双光气、三光气或N,N’-二琥珀酰亚胺基碳酸酯进行反应来获得通式(IV-a)的化合物。合适的碱的例子包括三乙胺、吡啶、DMAP及N,N-二异丙基乙胺等,但并不限于此。合适的有机溶剂的例子包括THF、1,4-二噁烷、DMF、DMSO、MeCN、DMA、甲苯、DCM等。该反应可在约-20～100℃的温度范围内进行,更优选在约0～50℃的温度范围内进行。通常,反应时间为约5分钟～48小时,更优选为约1小时～24小时。

[1238] <方案7>

[1239] [化学式11]



[1240]



[1241] 在方案7的步骤-1中,能够通过与方案3的步骤-3中的一般方法类似的方法,利用通式(XXII)的化合物及通式(XXIII)的化合物来制备通式(XXIV)的化合物。

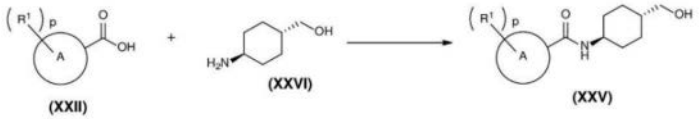
[1242] 在方案7的步骤-2中,能够通过与方案3的步骤2中的一般方法类似的方法,利用通式(XXIV)的化合物来制备通式(XXV)的化合物。

[1243] 在方案7的步骤-3中,LG为O-甲磺酸酯时,则有机溶剂中,在碱的存在下,通过通式(XXV)的化合物与Ms2O或MsCl的甲磺酸化(mesylation)制备通式(III)的化合物。合适的碱的例子包括氢化钠、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇钾、三乙胺、吡啶及N,N-二异丙基乙胺等,但并不限于此。合适的有机溶剂的例子包括DCM、THF、1,4-二噁烷、DMF、DMSO、MeCN、DMA、甲苯等。该反应可在约-20～100℃的温度范围内进行,更优选在约0～50℃的温度范围内进行。通常,反应时间为约5分钟～48小时,更优选为约1小时～24小时。

[1244] <方案8>

[1245] [化学式12]

[1246]



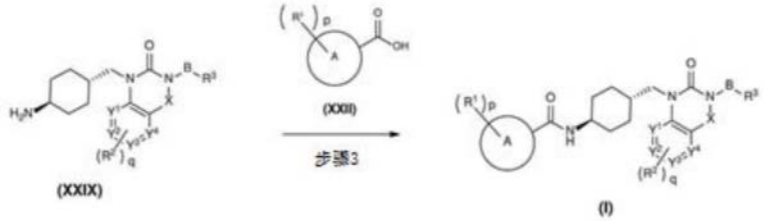
[1247] 在方案8中,能够通过与方案3的步骤-3中的一般方法类似的方法,利用通式(XXII)的化合物及通式(XXVI)的化合物来制备通式(XXV)的化合物。

[1248] <方案9>

[1249] [化学式13]



[1250]



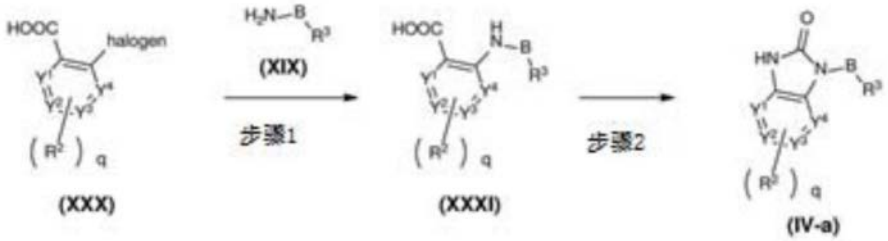
[1251] 在方案9的步骤-1中,能够通过与方案1中的一般方法类似的方法,利用通式(XXVII)的化合物及通式(IV)的化合物来制备通式(XXVIII)的化合物。

[1252] 在方案9的步骤-2中，通过常规酸处理(例如，1，4-二噁烷中的氯化氢，TFA-DCM)进行Boc基的脱保护来获得通式(XXIX)的化合物。

[1253] 在方案9的步骤-3中，能够通过与方案3的步骤-3中的一般方法类似的方法，利用通式(XXII)的化合物及通式(XXIX)的化合物来制备通式(I)的化合物。

[1254] <方案10>

[1255] [化学式14]

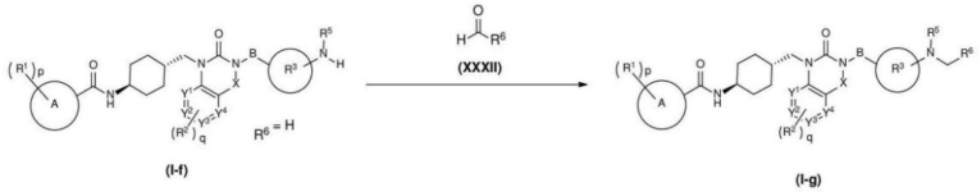
[1256] 

[1257] 在方案10的步骤-1中，能够通过与方案1中的一般方法类似的方法，利用通式(XXX)的化合物及通式(XIX)的化合物来制备通式(XXXI)的化合物。或者，能够通过与在方案5的步骤-2中记载的交叉偶联反应的一般方法类似的方法，利用通式(XXX)的化合物及通式(XIX)的化合物来制备通式(XXXI)的化合物。或者，能够在惰性溶剂中，在存在合适的酸或不存在酸的条件下，利用通式(XXX)的化合物及通式(XIX)的化合物来制备通式(XXXI)的化合物。合适的酸的例子包括对甲苯磺酸、苯磺酸、乙酸、TFA，但并不限于此。合适的有机溶剂的例子包括水、THF、1，4-二噁烷、DMF、DMSO、MeCN、DMA、甲苯等。该反应可在约-20～200℃的温度范围内进行，更优选在约20～100℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约5分钟～48小时，更优选为约1小时～24小时。

[1258] 在方案10的步骤-2中，能够在库尔提斯重排反应条件下，利用通式(XXXI)的化合物制备通式(IV-a)的化合物。该库尔提斯重排反应能够通过常规工序进行。在一般的工序中，能够使用例如叠氮磷酸二苯酯等合适的试剂，在存在合适的碱或不存在碱(例如TEA、DIEA及吡啶)的条件下，在惰性溶剂(例如甲苯、THF及1，4-二噁烷)中进行库尔提斯重排反应。该反应可在约-20～200℃的温度范围内进行，更优选在约20～100℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约5分钟～48小时，更优选为约1小时～24小时。

[1259] <方案11>

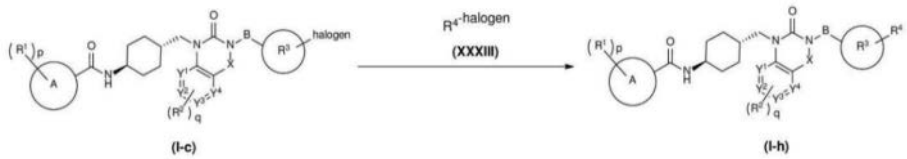
[1260] [化学式15]

[1261] 

[1262] 在方案11中，能够在还原胺化反应条件下，利用通式(1-f)的化合物及通式(XXXII)的化合物来制备通式(I-g)的化合物。该还原胺化反应能够通过常规工序进行。在一般的工序中，能够使用硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠及氰基硼氢化钠等合适的还原剂，在存在合适的酸或不存在酸(例如乙酸)的条件下，在惰性溶剂(例如DCM、1，2-二氯乙烷)中进行还原胺化反应。该反应可在约-20～200℃的温度范围内进行，更优选在约0～30℃的温度范围内进行。通常，反应时间为约5分钟～48小时，更优选为约1小时～24小时。

[1263] <方案12>

[1264] [化学式16]

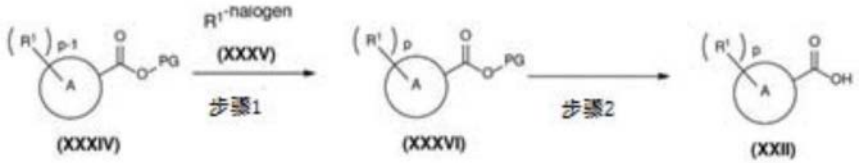
[1265] 

[1266] 在方案12中,能够在光化学反应条件下,利用通式(1-c)的化合物及通式(XXXIII)的化合物来制备通式(I-h)的化合物。该光化学反应能够通过常规工序进行。在一般的工序中,在惰性溶剂(例如DME、MeCN、1,4-二噁烷及DMA)中,对铱催化剂(例如$Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)PF_6$)、镍催化剂(例如$NiCl_2$-乙二醇二甲醚、$Ni(BF_4)_2$、乙酸镍(II)及乙酰丙酮镍(II))、配体(例如4,4′-二叔丁基-2,2′-二吡啶)、添加剂(例如三(三甲基硅基)硅烷)及碱(例如2,6-二甲基吡啶、LiOH及Na_2CO_3)照射蓝色LED灯。

[1267] 该反应可在约-20～100℃的温度范围内进行,更优选在约10～50℃的温度范围内进行。通常,反应时间为约5分钟～72小时,更优选为约1小时～24小时。

[1268] <方案13>

[1269] [化学式17]

[1270] 

[1271] 在方案13的步骤-1中,能够通过与方案12中的一般方法类似的方法,利用通式(XXIV)的化合物及通式(XXXVI)的化合物来制备通式(XXXVI)的化合物。

[1272] 在方案13的步骤-2中,能够通过与方案3的步骤-1中的一般方法类似的方法,利用通式(XXXVI)的化合物来制备通式(XXII)的化合物。

[1273] 中间体合成部分

[1274] 将中间体合成部分的各化学结构记载为游离碱。

[1275] 甲磺酸酯-1:

[1276] ((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1277] <步骤-1>:(1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己烷羧酸甲酯

[1278] 将在DCM(200mL)中混合有5-氯-2-甲基烟酸(5.23g,30.5mmol)、(1r,4r)-4-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐(5.90g,30.5mmol)、HOBt(9.34g,61.0mmol)、EDC(11.7g,61.0mmol)及TEA(17mL,122mmol)的混合物,在室温下搅拌了一夜。向该混合物添加了饱和碳酸氢钠水溶液。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用水和盐水清洗有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用0～70％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了8.55g(90％的产率)的标题化合物,为白色固体。

[1279] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.50(1H,d,J＝2.3Hz),7.62(1H,d,J＝2.7Hz),5.57(1H,d,J＝8.2Hz),4.00-3.91(1H,m),3.69(3H,s),2.62(3H,s),2.29(1H,tt,J＝12.3,3.6Hz),2.21-2.18(2H,m),2.11-2.07(2H,m),1.68-1.56(5H,m),1.28-1.22(2H,m)。

[1280] MS(ESI)m/z:311.2$(M+H)^+$。

[1281] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[1282] 在0℃下,向在THF(180mL)中的(1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己烷羧酸甲酯(8.55g,27.5mmol,甲磺酸酯-1的步骤-1)溶液分多次添加了氢化铝锂(1.57g,41.3mmol)。在0℃下,搅拌了反应混合物。1小时之后,用水(150mL)和酒石酸钾钠(75g)淬灭反应。将所获得的混合物在室温下搅拌了1天。用EtOAc萃取所获得的混合物,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行真空浓缩,由此获得了7.49g(96%的产率)的标题化合物,为白色固体。

[1283] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.50(1H,d,J=2.3Hz),7.62(1H,d,J=2.3Hz),5.58(1H,d,J=7.8Hz),4.03-3.85(1H,m),3.54-3.46(2H,m),2.62(3H,s),2.22-2.11(2H,m),1.96-1.86(2H,m),1.60-1.44(1H,m),1.35(1H,brs),1.31-1.08(4H,m)。

[1284] MS(ESI)m/z:283.2$(M+H)^+$。

[1285] <步骤-3>:((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1286] 在室温下,向在DCM(120mL)/THF(60mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(10.2g,35.9mmol,甲磺酸酯-1的步骤-2)及TEA(15mL)的混合物分多次添加了甲基磺酸酐(14.1g,81mmol)。将该混合物在室温下搅拌了18小时。向所获得的混合物添加甲基磺酸酐(3.13g,18.0mmol),并在室温下进行了搅拌。1小时之后,向该混合物添加甲基磺酸酐(3.13g,18.0mmol),并在室温下进行了搅拌。1.5小时之后,用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)淬灭反应,并用DCM(3x150mL)进行了萃取。用硫酸钠干燥收集的有机相,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留固体,用0～100%EtOAc/DCM洗脱,由此获得了10.5g(81%的产率)的标题化合物,为白色固体。

[1287] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.50(1H,d,J=2.3Hz),7.62(1H,d,J=2.3Hz),5.61(1H,d,J=7.8Hz),4.07(2H,d,J=6.6Hz),4.01-3.85(1H,m),3.02(3H,s),2.62(3H,s),2.24-2.15(2H,m),1.98-1.89(2H,m),1.85-1.71(1H,m),1.32-1.18(4H,m)。

[1288] MS(ESI)m/z:361.1$(M+H)^+$。

[1289] 甲磺酸酯-2:

[1290] ((1r,4r)-4-(2-乙基-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1291] <步骤-1>:2-乙基-2H-吲唑-3-羧酸乙酯

[1292] 将在DMSO(5mL)中混合有1H-吲唑-3-羧酸(500mg,3.08mmol)、碘乙烷(1.44g,9.25mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc:正己烷(1:1)对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～25%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了265mg(39%的产率)的标题化合物,为淡黄色油。

[1293] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.04(1H,dt,J=8.7,1.4Hz),7.79(1H,dt,J=8.7,1.4H),7.32-7.25(1H,m),7.38-7.33(1H,m),4.96(2H,q,J=7.3Hz),4.50(2H,q,J=7.3Hz),1.58(3H,t,J=7.3Hz),1.51(3H,t,J=7.3Hz)。

[1294] MS(ESI)m/z:219.4$(M+H)^+$。

[1295] <步骤-2>:2-乙基-2H-吲唑-3-羧酸

[1296] 将在THF(1mL)及MeOH(1mL)中混合有2-乙基-2H-吲唑-3-羧酸乙酯(265mg,1.21mmol,甲磺酸酯-2的步骤-1)及2M氢氧化钠水溶液(2mL)的混合物在50℃下搅拌了2小时。用2M盐酸对该混合物进行了酸化。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机

层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了224mg(97%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[1297] MS(ESI)m/z:189.3(M-H)$^-$。

[1298] <步骤-3>:(1r,4r)-4-(2-乙基-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己烷羧酸甲酯

[1299] 在室温下,向在DCM(2mL)中混合有2-乙基-2H-吲唑-3-羧酸(224mg,1.18mmol,甲磺酸酯-2的步骤-2)、(1r,4r)-4-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐(228mg,1.18mmol)及TEA(0.66mL,4.71mmol)的混合物添加了EtOAc(1.39mL,2.36mmol)中的1.7M的T3P(注册商标)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～70%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了210mg(54%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1300] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.79(1H,d,J＝8.7Hz),7.63(1H,d,J＝8.7Hz),7.38-7.32(1H,m),7.28-7.22(1H,m),6.00(1H,brd,J＝7.8Hz),4.87(2H,q,J＝7.3Hz),4.12-3.98(1H,m),3.70(3H,s),2.38-2.24(3H,m),2.18-2.09(2H,m),1.73-1.53(2H,m),1.59(3H,t,J＝7.3Hz),1.42-1.30(2H,m)。

[1301] MS(ESI)m/z:330.3(M+H)$^+$。

[1302] <步骤-4>:2-乙基-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺

[1303] 在0℃下,向在THF(4mL)中混合有(1r,4r)-4-(2-乙基-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己烷羧酸甲酯(210mg,0.64mmol,甲磺酸酯-2的步骤-3)的混合物添加了氢化铝锂(36mg,0.96mmol)。将该混合物在0℃下搅拌了1小时。用2M盐酸对该混合物进行酸化,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了192mg(定量产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1304] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.79(1H,dd,J＝8.7,0.9Hz),7.65(1H,dd,J＝8.7,0.9Hz),7.37-7.31(1H,m),6.02(1H,brd,J＝7.8Hz),4.87(2H,q,J＝7.3Hz),4.09-3.97(1H,m),3.52(2H,d,J＝5.9Hz),2.29-2.22(2H,m),1.99-1.91(2H,m),1.59(3H,t,J＝7.3Hz),1.60-1.51(1H,m),1.41-1.30(3H,m),1.27-1.13(2H,m)。

[1305] MS(ESI)m/z:302.3(M+H)$^+$。

[1306] <步骤-5>:((1r,4r)-4-(2-乙基-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1307] 在室温下,向在DCM(3mL)中混合有2-乙基-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺(192mg,0.64mmol,甲磺酸酯-2的步骤-4)及TEA(0.18mL,1.27mmol)的混合物添加了甲基磺酸酐(166mg,0.96mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物。用DCM对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了253mg(定量产率)的标题化合物,为淡橙色固体。

[1308] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.79(1H,dd,J＝8.7,0.9Hz),7.63(1H,d,J＝8.7Hz),7.38-7.30(1H,m),7.29-7.21(1H,m),6.02(1H,d,J＝7.3Hz),4.87(2H,q,J＝7.3Hz),4.09(2H,d,J＝6.4Hz),4.05-3.96(1H,m),3.03(3H,s),2.28(2H,brd,J＝12.3Hz),1.98(2H,brd,J＝12.3Hz),1.91-1.63(1H,m),1.59(3H,t,J＝7.3Hz),1.45-1.18(4H,m)。

[1309] MS(ESI)m/z:380.2(M+H)$^+$。

[1310] 甲磺酸酯-3:

[1311] ((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1312] <步骤-1>:5-氯-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[1313] 将在DMF(35mL)中混合有5-氯-2-(三氟甲基)烟酸(2.28g,6.84mmol)、((1r,4r)-4-氨基环己基)甲醇盐酸盐(1.47g,8.89mmol)、HBTU(3.89g,10.3mmol)及TEA(3.81mL,27.4mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。向混合物添加了水。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用0.5M的HCl、水清洗有机相之后用饱和碳酸氢钠水溶液清洗。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用30～75%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了1.62g(70%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1314] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.87(1H,d,J=2.3Hz),8.57(1H,d,J=7.8Hz),8.22(1H,d,J=2.3Hz),4.40(1H,t,J=5.5Hz),3.69-3.57(1H,m),3.22(1H,t,J=5.5Hz),1.91(2H,brd,J=11.9Hz),1.77(2H,brd,J=11.9Hz),1.38-1.26(1H,m),1.29-1.14(2H,m),1.03-0.99(2H,m)。

[1315] MS(ESI)m/z:337.4$(M+H)^+$。

[1316] <步骤-2>:((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1317] 在0℃下,向在DCM(10mL)/THF(20mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺(1.62g,4.81mmol,甲磺酸酯-3的步骤-1)及TEA(2.34mL,16.9mmol)分多次添加了甲基磺酸酐(1.26g,7.22mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1.5小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物,并用DCM(x2)进行了萃取。用$MgSO_4$干燥收集的有机相,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留固体,用10～80%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了1.89g(95%的产率)的标题化合物,为米白色固体。

[1318] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.69(1H,d,J=2.3Hz),7.89(1H,d,J=2.3Hz),5.64(1H,d,J=7.8Hz),4.07(2H,d,J=6.4Hz),4.00-3.89(1H,m),3.02(3H,s),2.23-2.14(2H,m),1.99-1.88(2H,m),1.85-1.68(1H,m),1.33-1.15(4H,m)。

[1319] MS(ESI)m/z:415.4$(M+H)^+$。

[1320] 甲磺酸酯-4:

[1321] ((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1322] <步骤-1>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)烟酰胺

[1323] 将在DCM(10mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)烟酸(500mg,2.41mmol)、((1r,4r)-4-氨基环己基)甲醇盐酸盐(599mg,3.61mmol)、HBTU(1.37g,3.61mmol)及TEA(1.68mL,12.0mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。向混合物添加了饱和碳酸氢钠水溶液。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用0～70%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了768mg(定量产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1324] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.83(1H,d,J=2.3Hz),8.64(1H,d,J=7.8Hz),8.15(1H,d,J=2.3Hz),7.15(1H,t,J=54.0Hz),4.40(1H,t,J=5.5Hz),3.70-3.60(1H,m),3.22(2H,t,J=5.5Hz),1.99-1.88(2H,m),1.82-1.72(2H,m),1.40-1.13(3H,m),1.17-0.90(2H,m)。

[1325] MS(ESI)m/z:319.3$(M+H)^+$。

[1326] <步骤-2>:((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[1327] 在0℃下,向在DCM(4mL)/THF(4mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)烟酰胺(768mg,2.41mmol,甲磺酸酯-4的步骤-1)及TEA(1.00mL,7.23mmol)的混合物分多次添加了甲基磺酸酐(630mg,3.61mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留固体,用0～60%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了777mg(81%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1328] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.84(1H,d,J＝2.3Hz),8.67(1H,d,J＝7.8Hz),8.16(1H,d,J＝2.3Hz),7.15(1H,t,J＝54.0Hz),4.04(2H,d,J＝6.4Hz),3.75-3.62(1H,m),3.17(3H,s),1.95(2H,brd,J＝11.4Hz),1.80(2H,brd,J＝11.4Hz),1.72-1.61(1H,m),1.36-1.22(2H,m),1.18-1.14(2H,m)。

[1329] MS(ESI)m/z:397.2$(M+H)^+$。

[1330] 中间体-1:

[1331] 1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1332] <步骤-1>:2-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1333] 将在DMSO(1mL)中混合有2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.43mmol)、4-(碘甲基)四氢-2H-吡喃(193mg,0.85mmol)及碳酸铯(278mg,0.85mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。用水稀释该反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～80%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了113mg(80%的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[1334] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.83(1H,dd,J＝7.8,0.9Hz),7.20(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),7.12(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),6.96(1H,dd,J＝7.8,0.9Hz),3.97(2H,dd,J＝11.4,2.7Hz),3.73(2H,d,J＝7.3Hz),3.33(2H,td,J＝11.9,2.3Hz),2.22-2.08(1H,m),1.68(9H,s),1.65-1.55(2H,m),1.52-1.39(2H,m)。

[1335] MS(ESI)m/z:332.9$(M+H)^+$。

[1336] <步骤-2>:1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1337] 将在4M的HCl及1,4-二噁烷(1mL)中的2-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(113mg,0.34mmol,中间体-1的步骤-1)溶液在室温下搅拌了1小时。对该混合物进行浓缩,由此获得了79mg(定量产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1338] MS(ESI)m/z:233.0$(M+H)^+$。

[1339] 中间体-2:

[1340] 3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸

[1341] <步骤-1>:3-(3-(甲氧基羰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1342] 使用3-(溴甲基)苯甲酸甲酯来替代4-(碘甲基)四氢-2H-吡喃,通过与中间体-1的步骤-1类似的方法制备了产率为91%的标题化合物(372mg,淡黄色胶状物)。

[1343] MS(ESI)m/z:383.1$(M+H)^+$。

[1344] <步骤-2>:3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

[1345] 使用3-(3-(甲氧基羰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(372mg,0.97mmol,中间体-2的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(368mg,淡黄色固体)。

[1346] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 10.98(1H,brs),7.88(1H,s),7.83(1H,d,J=7.8Hz),7.58(1H,d,J=7.8Hz),7.47(1H,t,J=7.8Hz),7.03-6.88(4H,m),5.06(2H,s),3.80(3H,s)。

[1347] MS(ESI)m/z:283.2(M+H)$^{+}$。

[1348] <步骤-3>:3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

[1349] 将在DMSO(0.5mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(100mg,0.28mmol,甲磺酸酯-1)、3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(78mg,0.28mmol,中间体-2的步骤-2)及碳酸铯(181mg,0.55mmol)的混合物在80℃下搅拌了2小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了86mg(57%的产率)的标题化合物,为黄色胶状物。

[1350] MS(ESI)m/z:547.2(M+H)$^{+}$。

[1351] <步骤-4>:3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸

[1352] 将在THF(1mL)及MeOH(1mL)中混合有3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(86mg,0.16mmol,中间体-2的步骤-3)及2M氢氧化钠水溶液(0.5mL)的混合物在50℃下搅拌了2小时。用2M盐酸中和了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了88mg(定量产率)的标题化合物,为黄色胶状物。

[1353] MS(ESI)m/z:533.1(M+H)$^{+}$。

[1354] 中间体-3:

[1355] 2-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸

[1356] <步骤-1>:3-(2-(甲氧基羰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1357] 使用2-(氯甲基)苯甲酸甲酯来替代4-(碘甲基)四氢-2H-吡喃,通过与中间体-1的步骤-1类似的方法制备了定量产率的标题化合物(408mg,淡黄色胶状物)。

[1358] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.05(1H,dd,J=7.8,1.8Hz),7.88(1H,dd,J=7.8,1.8Hz),7.39(1H,td,J=7.8,1.8Hz),7.32(1H,td,J=7.8,1.8Hz),7.17-7.08(2H,m),7.05(1H,d,J=7.8Hz),6.80(1H,dd,J=7.8,1.8Hz),5.54(2H,s),3.97(3H,s),7.70(9H,s)。

[1359] MS(ESI)m/z:383.3(M+H)$^{+}$。

[1360] <步骤-2>:2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

[1361] 使用3-(2-(甲氧基羰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(408mg,1.07mmol,中间体-3的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定

量产率的标题化合物(301mg,淡黄色固体)。

[1362] MS(ESI)m/z:283.2(M+H)$^+$。

[1363] <步骤-3>:2-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

[1364] 将在DMSO(0.5mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(150mg,0.42mmol,甲磺酸酯-1)、2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(117mg,0.42mmol,中间体-3的步骤-2)及碳酸铯(271mg,0.83mmol)的混合物在80℃下搅拌了2小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了111mg(49%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1365] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.48(1H,d,J＝2.3Hz),8.05(1H,dd,J＝7.8,1.8Hz),7.61(1H,d,J＝2.3Hz),7.38(1H,td,J＝7.8,1.8Hz),7.32(1H,td,J＝7.8,1.4Hz),7.11(1H,td,J＝7.8,1.4Hz),7.05-6.96(3H,m),6.83(1H,d,J＝7.8Hz),5.62(1H,d,J＝8.2Hz),5.55(2H,s),3.97(3H,s),4.00-3.90(1H,m),3.82(2H,d,J＝6.9Hz),2.61(3H,s),2.20-2.10(2H,m),2.01-1.83(3H,m),1.40-1.14(4H,m)。

[1366] MS(ESI)m/z:547.2(M+H)$^+$。

[1367] <步骤-4>:2-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸

[1368] 使用2-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(111mg,0.20mmol,中间体-3的步骤-3),通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了定量产率的标题化合物(108mg,淡黄色固体)。

[1369] MS(ESI)m/z:533.2(M+H)$^+$。

[1370] 中间体-4:

[1371] 1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1372] <步骤-1>:3-(4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1373] 将在DCM(3mL)中混合有2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(150mg,0.64mmol)、(4-氟苯基)硼酸(134mg,0.96mmol)、MS 4A(150mg)、乙酸铜(II)(233mg,1.28mmol)及吡啶(0.16mL,1.92mmol)的混合物在室温下搅拌了2天。用硅藻土垫过滤了该混合物。对滤液进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～25%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了77mg(37%的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[1374] MS(ESI)m/z:329.1(M+H)$^+$。

[1375] <步骤-2>:1-(4-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1376] 使用3-(4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(77mg,0.24mmol,中间体-4的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了产率为99%的标题化合物(53mg,淡黄色固体)。

[1377] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.16(1H,s),7.58(2H,dd,J＝9.2,5.0Hz),7.40(2H,t,J＝9.2Hz),7.09-7.06(2H,m),7.05-6.98(1H,m),6.98-6.94(1H,m)。

[1378] MS(ESI)m/z:229.2(M+H)$^+$。

[1379] 中间体-5:

[1380] 1-(3-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1381] <步骤-1>:3-(3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1382] 使用甲基(3-氟苯基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为75%的标题化合物(105mg,淡黄色胶状物)。

[1383] MS(ESI)m/z:329.2(M+H)$^+$。

[1384] <步骤-2>:1-(3-氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1385] 使用3-(3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(105mg,0.43mmol,中间体-5的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了97%的产率(71mg,淡黄色胶状物)的标题化合物。

[1386] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.23(1H,s),7.65-7.57(1H,m),7.48-7.40(2H,m),7.29(1H,td,J=7.8,1.8Hz),7.11-7.00(4H,m)。

[1387] MS(ESI)m/z:229.2(M+H)$^+$。

[1388] 中间体-6:

[1389] 1-(3-乙酰基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1390] <步骤-1>:3-(3-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1391] 使用甲基(3-乙酰基苯基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为76%的标题化合物(115mg,淡黄色胶状物)。

[1392] MS(ESI)m/z:353.2(M+H)$^+$。

[1393] <步骤-2>:1-(3-乙酰基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1394] 使用3-(3-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(115mg,0.33mmol,中间体-6的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了产率为97%的标题化合物(80mg,淡黄色胶状物)。

[1395] MS(ESI)m/z:253.2(M+H)$^+$。

[1396] 中间体-7:

[1397] 1-(4-乙酰基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1398] <步骤-1>:3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1399] 使用(4-乙酰基苯基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为68%的标题化合物(102mg,淡黄色胶状物)。

[1400] MS(ESI)m/z:353.2(M+H)$^+$。

[1401] <步骤-2>:1-(4-乙酰基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1402] 使用3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(102mg,0.29mmol,中间体-7的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了产率为86%的标题化合物(63mg,淡黄色胶状物)。

[1403] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.28(1H,s),8.13(2H,d,J=8.7Hz),7.74(2H,d,J=8.7Hz),7.16-7.00(4H,m),2.63(3H,s)。

[1404] MS(ESI)m/z:253.2(M+H)$^+$。

[1405] 中间体-8:

[1406] 3-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸

[1407] <步骤-1>:3-(3-(乙氧基羰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1408] 使用(3-(乙氧基羰基)苯基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为60%的标题化合物(98mg,淡黄色胶状物)。

[1409] MS(ESI)m/z:383.1(M+H)$^+$。

[1410] <步骤-2>:3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸乙酯

[1411] 使用3-(3-(乙氧基羰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(98mg,0.26mmol,中间体-8的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了产率为91%的标题化合物(66mg,淡黄色胶状物)。

[1412] MS(ESI)m/z:283.2(M+H)$^+$。

[1413] <步骤-3>:3-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸乙酯

[1414] 使用3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸乙酯(66mg,0.23mmol,中间体-8的步骤-2)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为69%的标题化合物(88mg,淡黄色胶状物)。

[1415] MS(ESI)m/z:547.2(M+H)$^+$。

[1416] <步骤-4>:3-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸

[1417] 使用3-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸乙酯(88mg,0.16mmol,中间体-8的步骤-3),通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了定量产率的标题化合物(88mg,淡黄色胶状物)。

[1418] MS(ESI)m/z:519.1(M+H)$^+$。

[1419] 中间体-9:

[1420] 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸

[1421] <步骤-1>:3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1422] 使用(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为32%的标题化合物(51mg,淡黄色胶状物)。

[1423] MS(ESI)m/z:369.1(M+H)$^+$。

[1424] <步骤-2>:4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸甲酯

[1425] 使用3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(51mg,0.14mmol,中间体-9的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(39mg,淡黄色胶状物)。

[1426] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.29(1H,s),8.14(2H,d,J=8.7Hz),7.75(2H,d,J=8.7Hz),7.15(1H,d,J=8.2Hz),7.14-7.09(2H,m),7.08-7.01(1H,m),3.90(3H,s)。

[1427] MS(ESI)m/z:269.2(M+H)$^+$。

[1428] <步骤-3>:4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,

3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸甲酯

[1429] 使用4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸甲酯(39mg,0.15mmol,中间体-9的步骤-2)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为49%的标题化合物(38mg,淡黄色胶状物)。

[1430] MS(ESI)m/z:533.2$(M+H)^+$。

[1431] <步骤-4>:4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸

[1432] 使用4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸甲酯(38mg,0.16mmol,中间体-9的步骤-3),通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了定量产率的标题化合物(37mg,淡黄色胶状物)。

[1433] MS(ESI)m/z:519.1$(M+H)^+$。

[1434] 中间体-10:

[1435] 4-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸

[1436] <步骤-1>:3-(4-(甲氧基羰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1437] 使用4-(溴甲基)苯甲酸甲酯来替代4-(碘甲基)四氢-2H-吡喃,通过与中间体-1的步骤-1类似的方法制备了产率为90%的标题化合物(368mg,淡黄色固体)。

[1438] MS(ESI)m/z:383.3$(M+H)^+$。

[1439] <步骤-2>:3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

[1440] 使用3-(4-(甲氧基羰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(368mg,0.96mmol,中间体-10的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(308mg,淡黄色固体)。

[1441] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.02(1H,s),7.92(2H,d,J=8.7Hz),7.43(2H,d,J=8.7Hz),7.03-6.90(4H,m),5.09(2H,s),3.83(3H,s)。

[1442] MS(ESI)m/z:283.2$(M+H)^+$。

[1443] <步骤-3>:4-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

[1444] 使用4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸甲酯(59mg,0.21mmol,中间体-10的步骤-2)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为77%的标题化合物(88mg,淡黄色胶状物)。

[1445] MS(ESI)m/z:547.2$(M+H)^+$。

[1446] <步骤-4>:4-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸

[1447] 使用4-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(88mg,0.16mmol,中间体-10的步骤-3),通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了定量产率的标题化合物(88mg,淡黄色胶状物)。

[1448] MS(ESI)m/z:533.2(M+H)$^+$。

[1449] 中间体-11:

[1450] 1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1451] <步骤-1>:2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1452] 使用(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为25%的标题化合物(40mg,淡黄色胶状物)。

[1453] MS(ESI)m/z:380.1(M+H)$^+$。

[1454] <步骤-2>:1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1455] 使用2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(40mg,0.11mmol,中间体-11的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了产率为92%的标题化合物(27mg,淡黄色固体)。

[1456] MS(ESI)m/z:280.1(M+H)$^+$。

[1457] 中间体-12:

[1458] 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1459] <步骤-1>:3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1460] 使用2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为31%的标题化合物(45mg,淡黄色胶状物)。

[1461] MS(ESI)m/z:342.1(M+H)$^+$。

[1462] <步骤-2>:1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1463] 使用2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(45mg,0.13mmol,中间体-12的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(36mg,淡黄色固体)。

[1464] MS(ESI)m/z:242.3(M+H)$^+$。

[1465] 中间体-13:

[1466] 1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1467] <步骤-1>:6-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1468] 在室温下,向在THF(3mL)中混合有1-氟-2-硝基苯(250mg,1.77mmol)及6-甲基吡啶-3-胺(192mg,1.77mmol)的混合物添加了氢化钠(60%分散于矿物油中,142mg,3.54mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1天。用饱和氯化铵水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了170mg(42%的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[1469] MS(ESI)m/z:230.3(M+H)$^+$。

[1470] <步骤-2>:N^1-(6-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1471] 将在THF(2mL)及MeOH(2mL)中混合有6-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(170mg,0.74mmol,中间体-13的步骤-1)及钯-丝蛋白(20mg,购自WAKO)的混合物在室温、氢气氛下搅拌了1天。去除钯-丝蛋白和溶剂来获得了148mg(定量产率)的标题化合物,为棕色胶状

物。

[1472] MS(ESI)m/z:200.3(M+H)$^+$。

[1473] <步骤-3>:1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1474] 将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有N^1-(6-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(148mg,0.74mmol,中间体-13的步骤-2)及CDI(164mg,1.17mmol)的混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了135mg(81%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1475] MS(ESI)m/z:226.3(M+H)$^+$。

[1476] 中间体-14:

[1477] 1-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1478] <步骤-1>:2,6-二甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1479] 使用2,6-二甲基吡啶-3-胺来替代6-甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-13的步骤-1类似的方法制备了产率为12%的标题化合物(52mg,淡黄色胶状物)。

[1480] MS(ESI)m/z:244.3(M+H)$^+$。

[1481] <步骤-2>:N^1-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1482] 使用2,6-二甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(52mg,0.21mmol,中间体-14的步骤-1)来替代6-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-13的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(45mg,棕色胶状物)。

[1483] MS(ESI)m/z:214.3(M+H)$^+$。

[1484] <步骤-3>:1-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1485] 使用N^1-(2,6-二甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(45mg,0.21mmol,中间体-14的步骤-2)来替代N^1-(6-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-13的步骤-3类似的方法制备了产率为81%的标题化合物(41mg,棕色固体)。

[1486] MS(ESI)m/z:240.3(M+H)$^+$。

[1487] 中间体-15:

[1488] 1-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1489] <步骤-1>:3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1490] 使用(6-氟吡啶-3-基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为82%的标题化合物(345mg,淡黄色胶状物)。

[1491] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.42(1H,dd,J=2.7,1.4Hz),8.03-7.91(2H,m),7.26-7.17(2H,m),7.14(1H,dd,J=8.7,3.2Hz),6.95(1H,dd,J=7.9,3.2Hz),1.69(9H,s)。

[1492] MS(ESI)m/z:330.2(M+H)$^+$。

[1493] <步骤-2>:1-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1494] 在室温下,向在DMF(1mL)中混合有3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(35mg,0.11mmol,中间体-15的步骤-1)及2,2-二氟乙醇(44mg,0.53mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(36mg,0.32mmol)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离

子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了29mg(94%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[1495] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.82(1H,brs),8.35(1H,d,J=2.7Hz),7.83(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.18-7.05(3H,m),7.02-6.95(2H,m),6.19(1H,tt,J=55.3,4.1Hz),4.61(2H,td,J=13.7,4.1Hz)。

[1496] MS(ESI)m/z:292.2$(M+H)^+$。

[1497] 中间体-16:

[1498] 1-(6-乙氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1499] 在室温下,向在DMF(1mL)中混合有3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(35mg,0.11mmol,中间体-15的步骤-1)的混合物添加了EtOH(108mg,0.32mmol)中的20%乙醇钠。将该混合物在室温下搅拌了3小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了17mg(63%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[1500] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.83(1H,brs),8.33(1H,d,J=2.7Hz),7.74(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.15-7.05(3H,m),6.97(1H,d,J=7.7Hz),6.89(1H,d,J=8.7Hz),4.43(2H,q,J=6.9Hz),1.44(3H,t,J=6.9Hz)。

[1501] MS(ESI)m/z:256.2$(M+H)^+$。

[1502] 中间体-17:

[1503] 1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1504] <步骤-1>:3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1505] 使用(2-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为34%的标题化合物(50mg,淡黄色胶状物)。

[1506] MS(ESI)m/z:343.3$(M+H)^+$。

[1507] <步骤-2>:1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1508] 使用2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(50mg,0.15mmol,中间体-17的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(45mg,淡黄色固体)。

[1509] MS(ESI)m/z:243.3$(M+H)^+$。

[1510] 中间体-18:

[1511] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1512] <步骤-1>:3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1513] 使用(3,4-二甲氧基苯基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为18%的标题化合物(28mg,淡黄色胶状物)。

[1514] MS(ESI)m/z:371.3$(M+H)^+$。

[1515] <步骤-2>:1-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1516] 使用3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

(28mg,0.076mmol,中间体-18的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了产率为98%的标题化合物(20mg,淡黄色固体)。

[1517] MS(ESI)m/z:271.4(M+H)$^+$。

[1518] 中间体-19:

[1519] 1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1520] <步骤-1>:3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1521] 使用(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为30%的标题化合物(43mg,淡黄色胶状物)。

[1522] MS(ESI)m/z:342.3(M+H)$^+$。

[1523] <步骤-2>:1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1524] 使用3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(43mg,0.13mmol,中间体-19的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(31mg,淡黄色固体)。

[1525] MS(ESI)m/z:242.3(M+H)$^+$。

[1526] 中间体-20:

[1527] 1-(2,4-二氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1528] <步骤-1>:2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺

[1529] 在室温下,向在THF(3mL)中混合有1-氟-2-硝基苯(200mg,1.42mmol)及2,4-二氟苯胺(183mg,1.42mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(318mg,2.83mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用饱和氯化铵水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～25%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了240mg(68%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1530] <步骤-2>:N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺

[1531] 将在THF(2mL)及MeOH(2mL)中混合有2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺(225mg,0.92mmol,中间体-20的步骤-1)及钯-丝蛋白(20mg,购自WAKO)的混合物在室温、氢气氛下搅拌了1天。去除钯-丝蛋白和溶剂来获得了211mg(定量产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1532] MS(ESI)m/z:221.3(M+H)$^+$。

[1533] <步骤-3>:1-(2,4-二氟苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1534] 将在THF(3mL)中混合有N1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺(211mg,0.92mmol,中间体-20的步骤-2)及CDI(233mg,1.44mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了154mg(65%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1535] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.20(1H,brs),7.58-7.48(1H,m),7.16-7.11(2H,m),7.12-7.03(3H,m),6.80(1H,d,J=6.9Hz)。

[1536] MS(ESI)m/z:247.3(M+H)$^+$。

[1537] 中间体-21:

[1538] 1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1539] <步骤-1>:4-氟-2-甲基-N-(2-硝基苯基)苯胺

[1540] 使用4-氟-2-甲基苯胺(177mg,1.42mmol)来替代2,4-二氟苯胺,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为65%的标题化合物(225mg,棕色油)。

[1541] MS(ESI)m/z:247.3$(M+H)^+$。

[1542] <步骤-2>:N^1-(4-氟-2-甲基苯基)苯-1,2-二胺

[1543] 使用4-氟-2-甲基-N-(2-硝基苯基)苯胺(225mg,1.07mmol,中间体-21的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(198mg,棕色油)。

[1544] MS(ESI)m/z:217.4$(M+H)^+$。

[1545] <步骤-3>:1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1546] 使用N^1-(4-氟-2-甲基苯基)苯-1,2-二胺(198mg,0.92mmol,中间体-21的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为19%的标题化合物(42mg,棕色胶状物)。

[1547] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.19(1H,brs),7.32(1H,dd,J=8.2,5.0Hz),7.18-7.00(5H,m),6.67(1H,d,J=7.3Hz),2.20(3H,s)。

[1548] MS(ESI)m/z:243.3$(M+H)^+$。

[1549] 中间体-22:

[1550] 1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1551] <步骤-1>:4-氟-3-甲氧基-N-(2-硝基苯基)苯胺

[1552] 使用4-氟-3-甲氧基苯胺(200mg,1.42mmol)来替代2,4-二氟苯胺,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为58%的标题化合物(215mg,棕色固体)。

[1553] MS(ESI)m/z:263.1$(M+H)^+$。

[1554] <步骤-2>:N^1-(4-氟-3-甲氧基苯基)苯-1,2-二胺

[1555] 使用4-氟-3-甲氧基-N-(2-硝基苯基)苯胺(215mg,0.82mmol,中间体-22的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(190mg,棕色固体)。

[1556] MS(ESI)m/z:233.3$(M+H)^+$。

[1557] <步骤-3>:1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1558] 使用N^1-(4-氟-3-甲氧基苯基)苯-1,2-二胺(190mg,0.82mmol,中间体-22的步骤-2)来替代N1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为77%的标题化合物(162mg,棕色固体)。

[1559] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.00(1H,brs),7.30-7.20(2H,m),7.20-7.04(4H,m),7.01(1H,d,J=7.8Hz),3.93(3H,s)。

[1560] MS(ESI)m/z:259.2$(M+H)^+$。

[1561] 中间体-23:

[1562] 1-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1563] <步骤-1>:2-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1564] 使用2-甲基吡啶-3-胺来替代2,4-二氟苯胺,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为52%的标题化合物(170mg,棕色油)。

[1565] MS(ESI)m/z:230.3(M+H)$^+$。

[1566] <步骤-2>:N^1-(2-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1567] 使用2-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(170mg,0.74mmol,中间体-23的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(148mg,棕色油)。

[1568] MS(ESI)m/z:200.3(M+H)$^+$。

[1569] <步骤-3>:1-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1570] 使用N^1-(2-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(148mg,0.47mmol,中间体-23的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为88%的标题化合物(148mg,棕色胶状物)。

[1571] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.01(1H,brs),8.67(1H,dd,J=5.0,1.8Hz),7.70(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),7.35(1H,dd,J=8.2,5.0Hz),7.18-7.10(2H,m),7.08-7.01(1H,m),6.67(1H,d,J=7.8Hz),2.47(3H,s)。

[1572] MS(ESI)m/z:226.3(M+H)$^+$。

[1573] 中间体-24:

[1574] 1-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1575] 在室温下,向在DMF(1mL)中混合有3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(30mg,0.091mmol,中间体-15的步骤-1)及2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇(67mg,0.46mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(31mg,0.27mmol)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了24mg(74%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1576] MS(ESI)m/z:356.3(M+H)$^+$。

[1577] 中间体-25:

[1578] 1-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1579] <步骤-1>:3-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺

[1580] 使用3-甲基吡啶-4-胺(153mg,1.42mmol)来替代2,4-二氟苯胺,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为56%的标题化合物(182mg,棕色固体)。

[1581] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.27(1H,brs),8.45(1H,s),8.39(1H,d,J=5.5Hz),8.25(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.58-7.44(2H,m),7.28(1H,d,J=5.5Hz),7.00(1H,td,J=7.3,1.4Hz),2.34(3H,s)。

[1582] MS(ESI)m/z:230.3(M+H)$^+$。

[1583] <步骤-2>:N^1-(3-甲基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

[1584] 使用3-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺(182mg,0.79mmol,中间体-25的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(158mg,棕色固体)。

[1585] MS(ESI)m/z:200.3(M+H)$^+$。

[1586] <步骤-3>:1-(3-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1587] 使用N^1-(3-甲基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(158mg,0.79mmol,中间体-25的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为79%的标题化合物(141mg,淡黄色固体)。

[1588] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.21(1H,brs),8.73(1H,brs),8.65(1H,d,J=5.0Hz),7.34(1H,d,J=5.0Hz),7.20-7.10(2H,m),7.07(1H,t,J=7.7Hz),6.75(1H,d,J=7.7Hz),2.29(3H,s)。

[1589] MS(ESI)m/z:226.3$(M+H)^+$。

[1590] 中间体-26:

[1591] 1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1592] 将在NMP(0.6mL)中混合有3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(50mg,0.15mmol,中间体-15的步骤-1)、二甲基胺盐酸盐(62mg,0.76mmol)及DIEA(0.13mL,0.76mmol)的混合物在200℃下,照射微波20分钟。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了16mg(41%的产率)的标题化合物,为黄色胶状物。

[1593] MS(ESI)m/z:255.4$(M+H)^+$。

[1594] 中间体-27:

[1595] 1-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1596] 使用2-甲氧基-N-甲基乙胺来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-26类似的方法制备了产率为44%的标题化合物(20mg,淡黄色胶状物)。

[1597] MS(ESI)m/z:299.4$(M+H)^+$。

[1598] 中间体-28:

[1599] 1-(6-吗啉代吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1600] 使用吗啉来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-26类似的方法制备了产率为58%的标题化合物(26mg,淡黄色胶状物)。

[1601] MS(ESI)m/z:297.4$(M+H)^+$。

[1602] 中间体-29:

[1603] 1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1604] 使用1-甲基哌嗪来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-26类似的方法制备了产率为23%的标题化合物(11mg,淡黄色胶状物)。

[1605] MS(ESI)m/z:310.3$(M+H)^+$。

[1606] 中间体-30:

[1607] 1-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1608] <步骤-1>:2-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺

[1609] 使用2-甲基吡啶-4-胺来替代2,4-二氟苯胺,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为30%的标题化合物(72mg,橙色固体)。

[1610] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.26(1H,brs),8.40(1H,d,J=5.5Hz),8.22(1H,dd,J=8.2,1.4Hz),7.62-7.49(2H,m),7.05-6.95(3H,m),2.54(3H,s)。

[1611] MS(ESI)m/z:230.3$(M+H)^+$。

[1612] <步骤-2>:N^1-(2-甲基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

[1613] 使用2-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺(72mg,0.31mmol,中间体-30的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(63mg,棕色胶状物)。

[1614] MS(ESI)m/z:200.4$(M+H)^+$。

[1615] <步骤-3>:1-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1616] 使用N^1-(2-甲基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(63mg,0.31mmol,中间体-30的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为21%的标题化合物(45mg,淡黄色固体)。

[1617] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.32(1H,brs),8.59(1H,d,J=5.5Hz),7.53(1H,d,J=2.3Hz),7.47(1H,dd,J=5.5,2.3Hz),7.27(1H,dd,J=7.8,0.9Hz),7.15-7.02(3H,m),2.56(3H,s)。

[1618] MS(ESI)m/z:226.5$(M+H)^+$。

[1619] 中间体-31:

[1620] 7-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1621] <步骤-1>:6-甲基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1622] 使用6-甲基吡啶-3-胺(105mg,0.97mmol)及2-氟-1-甲基-3-硝基苯(150mg,0.97mmol)来替代2,4-二氟苯胺及1-氟-2-硝基苯,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为58%的标题化合物(136mg,橙色胶状物)

[1623] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.23(1H,brs),8.07(1H,d,J=2.7Hz),7.99(1H,d,J=7.8Hz),7.44(1H,d,J=7.3Hz),7.10(1H,t,J=7.8Hz),7.03(1H,d,J=8.2Hz),6.94(1H,dd,J=7.3,5.5Hz),2.50(3H,s),2.07(3H,s)。

[1624] MS(ESI)m/z:244.5$(M+H)^+$。

[1625] <步骤-2>:6-甲基-N^1-(6-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1626] 使用6-甲基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶-3-胺(136mg,0.56mmol,中间体-31的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(119mg,淡黄色胶状物)。

[1627] MS(ESI)m/z:214.6$(M+H)^+$。

[1628] <步骤-3>:7-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1629] 将在THF(3mL)中混合有6-甲基-N^1-(6-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(119mg,0.56mmol,中间体-31的步骤-2)及CDI(271mg,1.67mmol)的混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了195mg的标题化合物,为淡黄色粗制油。

[1630] MS(ESI)m/z:240.5$(M+H)^+$。

[1631] 中间体-32:

[1632] 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1633] <步骤-1>:6-甲氧基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1634] 使用6-甲氧基吡啶-3-胺(120mg,0.97mmol)及2-氟-1-甲基-3-硝基苯(150mg,

0.97mmol)来替代2,4-二氟苯胺及1-氟-2-硝基苯,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为21%的标题化合物(53mg,橙色胶状物)。

[1635] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.38(1H,brs),8.01(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.74(1H,d,J=3.2Hz),7.38(1H,d,J=7.3Hz),7.13(1H,dd,J=8.7,3.2Hz),7.01(1H,dd,J=8.2,7.3Hz),6.68(1H,d,J=8.7Hz),3.90(3H,s),2.02(3H,s)。

[1636] MS(ESI)m/z:260.4$(M+H)^+$。

[1637] <步骤-2>:N^1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基苯-1,2-二胺

[1638] 使用6-甲氧基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶-3-胺(53mg,0.20mmol,中间体-32的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(47mg,淡黄色胶状物)。

[1639] MS(ESI)m/z:230.5$(M+H)^+$。

[1640] <步骤-3>:1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1641] 使用N^1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基苯-1,2-二胺(47mg,0.20mmol,中间体-32的步骤-2)来替代6-甲基-N^1-(6-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-31的步骤-3类似的方法制备了105mg的标题化合物(淡黄色粗制油)。

[1642] MS(ESI)m/z:256.4$(M+H)^+$。

[1643] 中间体-33:

[1644] 1-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1645] <步骤-1>:6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1646] 使用6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-胺(175mg,0.97mmol)及2-氟-1-甲基-3-硝基苯(150mg,0.97mmol)来替代2,4-二氟苯胺及1-氟-2-硝基苯,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为12%的标题化合物(37mg,橙色胶状物)。

[1647] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.39(1H,brs),8.01(1H,dd,J=8.2,0.9Hz),7.71(1H,dd,J=3.2,0.9Hz),7.38(1H,dd,J=6.8,0.9Hz),7.11(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.01(1H,dd,J=8.2,0.9Hz),6.73(1H,d,J=8.7Hz),4.36(2H,t,J=5.9Hz),2.70(2H,t,J=5.9Hz),2.32(6H,s),2.02(3H,s)。

[1648] MS(ESI)m/z:317.5$(M+H)^+$。

[1649] <步骤-2>:N^1-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-6-甲基苯-1,2-二胺

[1650] 使用6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶-3-胺(37mg,0.12mmol,中间体-33的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(34mg,淡黄色胶状物)。

[1651] MS(ESI)m/z:287.5$(M+H)^+$。

[1652] <步骤-3>:1-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1653] 使用N^1-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(34mg,0.12mmol,中间体-33的步骤-2)来替代6-甲基-N^1-(6-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-31的步骤-3类似的方法制备了50mg的标题化合物(淡黄色粗制油)。

[1654] MS(ESI)m/z:313.5$(M+H)^+$。

[1655] 中间体-34：

[1656] 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1657] <步骤-1>:6-甲氧基-N-(3-甲基-2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1658] 使用6-甲氧基吡啶-3-胺及1-氟-3-甲基-2-硝基苯来替代2,4-二氟苯胺及1-氟-2-硝基苯,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为4%的标题化合物(11mg,橙色胶状物)。

[1659] MS(ESI)m/z:260.5$(M+H)^+$。

[1660] <步骤-2>:N^1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基苯-1,2-二胺

[1661] 使用6-甲氧基-N-(3-甲基-2-硝基苯基)吡啶-3-胺(11mg,0.042mmol,中间体-34的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(10mg,黄色胶状物)。

[1662] MS(ESI)m/z:230.5$(M+H)^+$。

[1663] <步骤-3>:1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1664] 使用N^1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基苯-1,2-二胺(10mg,0.044mmol,中间体-34的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-31的步骤-3类似的方法制备了产率为36%的标题化合物(4mg,淡黄色油)。

[1665] MS(ESI)m/z:256.4$(M+H)^+$。

[1666] 中间体-35：

[1667] (S)-1-(6-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1668] 使用(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-26类似的方法制备了产率为54%的标题化合物(21mg,淡黄色胶状物)。

[1669] MS(ESI)m/z:324.5$(M+H)^+$。

[1670] 中间体-36：

[1671] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸

[1672] <步骤-1>:5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[1673] 将在甲苯(5mL)中混合有5-氨基吡啶甲酸甲酯(300mg,1.97mmol)、1-溴-2-硝基苯(398mg,1.97mmol)、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(161mg,0.20mmol)、1,1′-双(二苯基膦)二茂铁(22mg,0.039mmol)及磷酸三钾(837mg,3.4mmol)的混合物在100℃下搅拌了1天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了242mg(45%的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[1674] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.45(1H,brs),8.68(1H,d,J＝2.3Hz),8.25(1H,dd,J＝8.2,1.4Hz),8.17(1H,d,J＝8.2Hz),7.71(1H,dd,J＝8.2,2.7Hz),7.55-7.48(1H,m),7.42(1H,dd,J＝8.2,0.9Hz),7.03-6.98(1H,m),4.02(3H,s)。

[1675] MS(ESI)m/z:274.6$(M+H)^+$。

[1676] <步骤-2>:5-((2-氨基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[1677] 使用5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(242mg,0.89mmol,中间体-36的步骤-

1)来替代6-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-13的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(214mg,淡黄色胶状物)。

[1678] MS(ESI)m/z:244.5(M+H)$^+$。

[1679] <步骤-3>:5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[1680] 将在THF(3mL)中混合有5-((2-氨基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(215mg,0.88mmol,中间体-36的步骤-2)及CDI(358mg,2.21mmol)的混合物在室温下搅拌了2小时。用10%柠檬酸水溶液稀释了该混合物。收集并干燥沉淀物,由此获得了220mg(92%的产率)的标题化合物,为紫色固体。

[1681] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 11.37(1H,brs),8.96(1H,t,J=1.8Hz),8.22(2H,d,J=1.8Hz),7.20-7.00(4H,m),3.90(3H,s)。

[1682] MS(ESI)m/z:270.4(M+H)$^+$。

[1683] <步骤-4>:5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸

[1684] 将在DMSO(2mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(161mg,0.45mmol,甲磺酸酯-1)、5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(120mg,0.45mmol,中间体-36的步骤-3)、碳酸铯(436mg,1.33mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。接着,用水稀释该混合物,并在室温下搅拌了30分钟。用2M盐酸对该混合物进行酸化,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了320mg(定量产率)的标题化合物,为黄色固体。

[1685] MS(ESI)m/z:520.5(M+H)$^+$。

[1686] 中间体-37:

[1687] 1-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1688] 使用2-(甲基氨基)乙醇来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-26类似的方法制备了产率为49%的标题化合物(21mg,淡黄色胶状物)。

[1689] MS(ESI)m/z:285.5(M+H)$^+$。

[1690] 中间体-38:

[1691] 1-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1692] 使用2-(哌嗪-1-基)乙醇来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-26类似的方法制备了产率为83%的标题化合物(43mg,淡黄色胶状物)。

[1693] MS(ESI)m/z:340.5(M+H)$^+$。

[1694] 中间体-39:

[1695] 1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1696] <步骤-1>:6-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1697] 在室温下,向在THF(12mL)中混合有1-氟-2-硝基苯(1g,7.09mmol)及6-溴吡啶-3-胺(1.23g,7.09mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(1.59g,14.2mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用水稀释了反应混合物。用EtOAc对该混合物进行萃取,并用硫酸钠干燥。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了1.14g(55%的产率)的所需产物,为橙色固体。

[1698] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.32(1H,s),8.38(1H,d,J=3.1Hz),8.24(1H,dd,J

＝8.6,1.8Hz),7.54-7.43(3H,m),7.17(1H,d,J＝8.6Hz),6.91(1H,dd,J＝8.6,7.3Hz)。

[1699] <步骤-2>:N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1700] 将在乙醇(12.75mL)及水(4.25mL)中混合有6-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(1.00g,3.40mmol)、铁粉末(1.14g,20.4mmol)及氯化铵(0.546g,10.2mmol)的混合物回流搅拌了2小时。冷却至室温之后,利用硅藻土垫过滤反应混合物,并真空浓缩滤液,将残留物倒入2M氢氧化钠水溶液中,用EtOAc进行萃取,用硫酸钠干燥之后过滤并进行浓缩,由此获得了N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(0.845g,3.20mmol,94％的产率)。

[1701] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.92(1H,d,J＝3.1Hz),7.24(1H,d,J＝8.6Hz),7.10-7.06(2H,m),6.85(1H,dd,J＝5.5,3.1Hz),6.82(1H,dd,J＝5.5,1.8Hz),6.77(1H,ddd,J＝8.0,7.3,1.2Hz),5.26(1H,br),3.77(2H,br)。

[1702] <步骤-3>:1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1703] 将在THF(30mL)中混合有N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(0.840g,3.18mmol)及CDI(0.774g,4.77mmol)的混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥所获得的溶液,并进行了浓缩。通过用乙酸异丙酯(25mL)-乙醇(18mL)固化而纯化残留物,由此获得了所需产物(0.686g,80％的产率),为淡棕色固体。

[1704] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.66(1H,d,J＝2.7Hz),7.85(1H,dd,J＝8.7,2.7Hz),7.69(1H,d,J＝7.8Hz),7.18-7.07(4H,m)。未能观测到因NH产生的信号。

[1705] 中间体-40:

[1706] 1-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1707] <步骤-1>:6-氯-N-(2-硝基苯基)哒嗪-3-胺

[1708] 在0℃下,向在THF中混合有6-氯哒嗪-3-胺(750mg,5.79mmol)及1-氟-2-硝基苯(1.23g,8.68mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(1.30g,11.6mmol)。将该混合物在室温下搅拌了2小时。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了547mg(38％的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1709] MS(ESI)m/z:251.6$(M+H)^+$。

[1710] <步骤-2>:N^1-(6-氯哒嗪-3-基)苯-1,2-二胺

[1711] 将在EtOH(3mL)及水(1mL)中混合有6-氯-N-(2-硝基苯基)哒嗪-3-胺(547mg,2.18mmol,中间体-40的步骤-1)、铁(501mg,8.97mmol)及氯化铵(79mg,14.9mmol)的混合物在80℃下搅拌了2小时。用硅藻土垫过滤了该混合物。用DCM对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了471mg(98％的产率)的标题化合物,为棕色油。

[1712] <步骤-3>:1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1713] 使用N^1-(6-氯哒嗪-3-基)苯-1,2-二胺(471mg,2.14mmol,中间体-40的步骤-2)来替代5-((2-氨基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-36的步骤-3类似的方法制备了产率为90％的标题化合物(472mg,淡橙色固体)。

[1714] MS(ESI)m/z:247.5$(M+H)^+$。

[1715] <步骤-4>:1-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1716] 将在NMP(0.7mL)中混合有1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(50mg,

0.20mmol,中间体-40的步骤-3)、二甲基胺盐酸盐(165mg,2.03mmol)及DIEA(0.11mL,0.61mmol)的混合物在200℃下,照射微波30分钟。用水稀释了该混合物。用DCM对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了42mg(81%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1717] MS(ESI)m/z:256.7$(M+H)^+$。

[1718] 中间体-41:

[1719] 1-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1720] 使用1-甲基哌嗪来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-40的步骤-4类似的方法制备了产率为67%的标题化合物(42mg,棕色固体)。

[1721] MS(ESI)m/z:311.7$(M+H)^+$。

[1722] 中间体-42:

[1723] 1-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1724] 将在DMF(5mL)中混合有1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(50mg,0.20mmol,中间体-40的步骤-3)及2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇(89mg,0.61mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(227mg,2.03mmol)。将该混合物在50℃下搅拌了6小时。用饱和氯化铵水溶液稀释了该混合物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了41mg(57%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1725] MS(ESI)m/z:355.7$(M-H)^-$。

[1726] 中间体-43:

[1727] 1-(2-溴吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1728] <步骤-1>:2-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺

[1729] 使用2-溴吡啶-4-胺来替代6-溴吡啶-3-胺,通过与中间体-39的步骤-1类似的方法制备了产率为45%的标题化合物(1.40g,橙色固体)。

[1730] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.20(1H,s),8.24-8.22(2H,m),7.60(1H,d,J=3.7Hz),7.32(1H,d,J=2.4Hz),7.14-7.08(1H,m),7.05(1H,dd,J=5.5,2.4Hz)。

[1731] <步骤-2>:N^1-(2-溴吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

[1732] 将在乙醇(18mL)及水(6mL)中混合有2-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺(1.45g,4.93mmol)、铁(1.595g,28.6mmol)及氯化铵(0.764g,14.28mmol)的混合物回流搅拌了2小时。冷却至室温之后,利用硅藻土垫过滤反应混合物,并真空浓缩滤液,将残留物倒入2M氢氧化钠水溶液中,用EtOAc进行萃取,用硫酸钠干燥之后过滤并进行浓缩,由此获得了标题化合物(1.30g,4.92mmol,100%的产率)。

[1733] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.98(1H,d,J=5.5Hz),7.15(1H,ddd,J=8.0,7.3,1.2Hz),7.10(1H,d,J=7.3Hz),6.84(1H,dd,J=8.0,1.2Hz),6.80(1H,ddd,J=8.0,7.3,1.2Hz),6.69(1H,d,J=1.8Hz),6.50(1H,dd,J=5.5,1.8Hz),5.63(1H,br),3.77(2H,br)。

[1734] <步骤-3>:1-(2-溴吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1735] 将在THF(30mL)中混合有N^1-(2-溴吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(1.3g,4.92mmol)及CDI(1.04g,6.4mmol)的混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混

合物，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥所获得的溶液，并进行了浓缩。用乙酸乙酯(10mL)和乙醇(15mL)使残留固体重新浆化来获得了标题化合物(1.18g,89％的产率)，为淡棕色固体。

[1736] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.53(1H,d,J＝5.5Hz),8.34(1H,br),7.86(1H,d,J＝1.8Hz),7.64(1H,dd,J＝5.5,1.8Hz),7.30-7.26(1H),7.23-7.13(3H,m)。

[1737] 中间体-44：

[1738] 1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1739] <步骤-1>:N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-2-硝基苯胺

[1740] 使用4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯胺(81mg,0.45mmol)来替代2,4-二氟苯胺，通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为47％的标题化合物(64mg,棕色胶状物)。

[1741] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.40(1H,brs),8.19(1H,dd,J＝8.7,1.8Hz),7.35-7.30(1H,m),7.19(2H,d,J＝8.7Hz),7.05-6.95(3H,m),6.71(1H,ddd,J＝8.7,7.3,1.8Hz),4.09(2H,t,J＝5.5Hz),2.75(2H,t,J＝5.5Hz),2.36(6H,s)。

[1742] MS(ESI)m/z:302.6$(M+H)^+$。

[1743] <步骤-2>:N^1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)苯-1,2-二胺

[1744] 使用N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-2-硝基苯胺(64mg,0.21mmol,中间体-44的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺，通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了产率为99％的标题化合物(57mg,淡黄色胶状物)。

[1745] <步骤-3>:1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1746] 使用N^1-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)苯-1,2-二胺(57mg,0.21mmol,中间体-44的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺，通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为83％的标题化合物(52mg,淡黄色固体)。

[1747] MS(ESI)m/z:298.5$(M+H)^+$。

[1748] 中间体-45：

[1749] (R)-2-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[1750] 在室温下，向在1,4-二噁烷(1mL)中混合有3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(75mg,0.23mmol,中间体-15的步骤-1)及(R)-2-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(99mg,0.46mmol)的混合物添加了氢化钠(60％分散于矿物油中，36mg,0.91mmol)。将该混合物在室温下搅拌了5小时。用饱和氯化铵水溶液稀释了该混合物，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物，用0～50％EtOAc/正己烷洗脱，由此获得了46mg(47％的产率)的标题化合物，为淡黄色固体。

[1751] MS(ESI)m/z:427.7$(M+H)^+$。

[1752] 中间体-46：

[1753] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[1754] <步骤-1>:(S)-2-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[1755] 在室温下,向在1,4-二噁烷(1mL)中混合有3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(75mg,0.23mmol,中间体-15的步骤-1)及(S)-2-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(99mg,0.46mmol)的混合物添加了氢化钠(60%分散于矿物油中,36mg,0.91mmol)。将该混合物在室温下搅拌了5小时。用饱和氯化铵水溶液稀释了该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了23mg(24%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1756] MS(ESI)m/z:427.7$(M+H)^+$。

[1757] <步骤-2>:(S)-2-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[1758] 使用(S)-2-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(23mg,0.054mmol,中间体-46的步骤-1)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为75%的标题化合物(28mg,淡黄色胶状物)。

[1759] MS(ESI)m/z:691.8$(M+H)^+$。

[1760] <步骤-3>:5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[1761] 将在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的(S)-2-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(28mg,0.041mmol,中间体-46的步骤-2)溶液在室温下搅拌了1小时。对该混合物进行浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化残留物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了25mg(定量产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[1762] MS(ESI)m/z:591.6$(M+H)^+$。

[1763] 中间体-47:

[1764] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[1765] <步骤-1>:3-((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1766] 使用3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯来替代(S)-2-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,通过与中间体-46的步骤-1类似的方法制备了产率为77%的标题化合物(67mg,淡黄色固体)

[1767] MS(ESI)m/z:383.8$(M+H)^+$。

[1768] <步骤-2>:3-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1769] 使用3-((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(67mg,0.18mmol,中间体-47的步骤-1)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为67%的标题化合物(76mg,淡黄色胶状物)。

[1770] MS(ESI)m/z:647.6(M+H)$^+$。

[1771] <步骤-3>:N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[1772] 使用3-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(76mg,0.12mmol,中间体-47的步骤-2),通过与中间体-46的步骤-3类似的方法制备了产率为92%的标题化合物(59mg,淡黄色胶状物)。

[1773] MS(ESI)m/z:547.5(M+H)$^+$。

[1774] 中间体-48:

[1775] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[1776] <步骤-1>:3-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1777] 使用3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯来替代(S)-2-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,通过与中间体-46的步骤-1类似的方法制备了定量产率的标题化合物(94mg,淡黄色固体)。

[1778] MS(ESI)m/z:397.8(M+H)$^+$。

[1779] <步骤-2>:3-(((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1780] 使用3-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(94mg,0.24mmol,中间体-48的步骤-1)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为52%的标题化合物(82mg,淡黄色胶状物)。

[1781] MS(ESI)m/z:661.7(M+H)$^+$。

[1782] <步骤-3>:N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[1783] 使用3-(((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(76mg,0.12mmol,中间体-48的步骤-2),通过与中间体-46的步骤-3类似的方法制备了定量产率的标题化合物(74mg,淡黄色胶状物)。

[1784] 中间体-49:

[1785] (S)-1-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1786] 使用(S)-吡咯烷-3-醇来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-40的步骤-4类似的方法制备了产率为39%的标题化合物(25mg,棕色胶状物)。

[1787] MS(ESI)m/z:297.5(M+H)$^+$。

[1788] 中间体-50:

[1789] (R)-1-(6-(3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1790] 使用(R)-吡咯烷-3-醇来替代二甲基胺盐酸盐,通过与中间体-40的步骤-4类似的方法制备了产率为39%的标题化合物(25mg,棕色胶状物)。

[1791] MS(ESI)m/z:297.6(M+H)$^+$。

[1792] 中间体-51:

[1793] 1-(6-环丙基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1794] <步骤-1>:6-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1795] 在0℃下,向在THF(14mL)中混合有1-氟-2-硝基苯(2.00g,14.2mmol)及6-溴吡啶-3-胺(2.45g,14.2mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(3.18g,28.3mmol),并在室温下进行了搅拌。1小时之后,用水稀释反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用盐水清洗有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了2.77g(66%的产率)的标题化合物,为橙色固体。

[1796] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.32(1H,s),8.38(1H,d,J=2.7Hz),8.24(1H,dd,J=8.2,1.6Hz),7.53(1H,d,J=8.2Hz),7.50(1H,dd,J=8.2,2.7Hz),7.45(1H,t,J=7.8Hz),7.17(1H,d,J=7.8Hz),6.91(1H,t,J=8.2Hz)。

[1797] <步骤-2>:N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1798] 将在乙醇(125mL)及水(50mL)中混合有6-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(2.77g,9.42mmol)、铁(1.58g,28.3mmol)及氯化铵(3.1g,56.5mmol)的混合物回流搅拌了2.5小时。冷却至室温之后,利用硅藻土垫过滤反应混合物,并真空浓缩滤液,将残留物倒入2M氢氧化钠水溶液中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相之后,过滤并进行浓缩,由此获得了2.50g(100%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[1799] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.92(1H,d,J=2.7Hz),7.24(1H,d,J=8.7Hz),7.11-7.04(2H,m),6.88-6.80(2H,m),6.77(1H,td,J=7.5,1.4Hz),5.25(1H,s),3.76(2H,s)。

[1800] MS(ESI)m/z:264.4(M+H)$^+$。

[1801] <步骤-3>:1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1802] 在室温下,对在THF中混合有N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(2.50g,9.47mmol)及CDI(1.84g,11.4mmol)的混合物进行了搅拌。3小时之后,向反应混合物添加CDI(2.0g,12.3mmol),并在室温下搅拌了一夜。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机相进行了浓缩。用EtOAc清洗残留固体之后,通过过滤收集,由此获得了1.9g(69%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[1803] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.19(1H,brs),8.66(1H,dd,J=2.7,0.9Hz),7.85(1H,dd,J=8.2,2.7Hz),7.69(1H,d,J=8.2Hz),7.21-7.09(3H,m),7.08(1H,d,J=7.3Hz)。

[1804] <步骤-4>:1-(6-环丙基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1805] 向在1,4-二噁烷(0.5mL)中混合有1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(30mg,0.103mmol)、环丙基硼酸(13.3mg,0.155mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(3.7mg,0.0052mmol)的混合物添加了2M磷酸三钾水溶液(0.129mL),并在150℃、微波照射下搅拌了10分钟。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化反应混合物的有机相,用12～80%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了3mg(12%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1806] MS(ESI)m/z:252.4(M+H)$^+$。

[1807] 中间体-52:

[1808] 1-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1809] <步骤-1>:1-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1810] 向在1,4-二噁烷(0.6mL)中混合有1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(30mg,0.103mmol,中间体-51的步骤-3)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(26.1mg,0.124mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(3.7mg,0.0052mmol)的混合物添加了2M磷酸三钾水溶液(0.129mL)并在120℃、微波照射下搅拌了10分钟。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化反应混合物的有机相,用10～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了21mg(69%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[1811] MS(ESI)m/z:294.4$(M+H)^+$。

[1812] <步骤-2>:1-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1813] 对在EtOAc(2mL)和DMF(1mL)中的1-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(21mg,0.072mmol)溶液进行排气并回填了N_2气体。对其添加了10%Pd/C(湿)(8mg)。对该混合物进行排气并回填H_2气体,并在室温、H_2气氛下进行了搅拌。1小时之后,对反应混合物进行排气,回填N_2气体,并用硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行了真空浓缩来获得了17mg(80%的产率)的标题化合物。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一反应中。

[1814] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.27(1H,brs),8.79(1H,d,J=2.7Hz),7.89(1H,dd,J=8.2,2.7Hz),7.39(1H,d,J=8.2Hz),7.17-7.13(2H,m),7.13-7.05(2H,m),4.18-4.11(2H,m),3.64-3.55(2H,m),3.12-2.99(1H,m),2.03-1.89(4H,m)。

[1815] MS(ESI)m/z:296.4$(M+H)^+$。

[1816] 中间体-53:

[1817] 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1818] <步骤-1>:1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-4-胺

[1819] 使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺(100mg,1.03mmol)来替代5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-36的步骤-1类似的方法制备了产率为29%的标题化合物(66mg,淡黄色胶状物)。

[1820] MS(ESI)m/z:219.5$(M+H)^+$。

[1821] <步骤-2>:N^1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺

[1822] 使用1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-4-胺(66mg,0.30mmol,中间体-53的步骤-1),通过与中间体-13的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(57mg,淡黄色胶状物)。

[1823] MS(ESI)m/z:189.5$(M+H)^+$。

[1824] <步骤-3>:1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1825] 使用N^1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(57mg,0.30mmol,中间体-53的步骤-2),通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为69%的标题化合物(45mg,淡黄色固体)。

[1826] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.10(1H,brs),8.15(1H,s),7.76(1H,d,J=0.9Hz),7.11-7.00(4H,m),3.91(3H,s)。

[1827] MS(ESI)m/z:215.4(M+H)$^+$。

[1828] 中间体-54:

[1829] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[1830] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(200mg,0.55mmol,甲磺酸酯-1)、3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(183mg,0.55mmol,中间体-15的步骤-1)及碳酸铯(542mg,1.66mmol)的混合物在90℃下搅拌了5小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了182mg(67%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1831] MS(ESI)m/z:494.4(M+H)$^+$。

[1832] 中间体-55:

[1833] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氯哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[1834] 使用1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(34mg,0.14mmol,中间体-40的步骤-3)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为65%的标题化合物(49mg,淡黄色胶状物)。

[1835] MS(ESI)m/z:511.4(M+H)$^+$。

[1836] 中间体-56:

[1837] 3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1838] 将在DCM(1mL)中混合有2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(105mg,0.449mmol)、乙酸铜(II)(61mg,0.336mmol)、吡啶(0.033mL,0.404mmol)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(59mg,0.224mmol)及MS 4A(100mg)的混合物在室温下搅拌了2天。用硅藻土垫过滤反应混合物。对滤液进行浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用10～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了12mg(14%的产率)的标题化合物,为米白色固体。

[1839] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.98(1H,d,J＝2.3Hz),7.94-7.89(1H,m),7.38(1H,d,J＝2.3Hz),7.22-7.14(2H,m),6.97-6.91(1H,m),4.55-4.48(2H,m),4.35-4.28(2H,m),1.69(9H,s)。

[1840] MS(ESI)m/z:370.4(M+H)$^+$。

[1841] 中间体-57:

[1842] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氯吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[1843] <步骤-1>:1-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1844] 将在DMSO(2mL)中混合有1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(225mg,1.68mmol)、2,5-二氯吡嗪(250mg,1.68mmol)及碳酸铯(820mg,2.52mmol)的混合物在80℃下搅拌了2小时。用水稀释了该混合物。收集沉淀物并用二异丙基醚清洗,由此获得了356mg(86%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1845] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.31(1H,d,J＝1.4Hz),8.77(1H,d,J＝1.4Hz),7.90(1H,d,J＝8.2Hz),7.18-7.01(3H,m)。未能观测到因NH产生的信号。

[1846] MS(ESI)m/z:247.2(M+H)$^+$。

[1847] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氯吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[1848] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(250mg,0.69mmol,甲磺酸酯-1)、1-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(171mg,0.69mmol,中间体-57的步骤-1)及碳酸铯(677mg,2.08mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。用水稀释了该混合物。收集沉淀物并进行真空干燥,由此获得了471mg(定量产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1849] MS(ESI)m/z:511.3(M+H)$^+$。

[1850] 中间体-58:

[1851] 3-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1852] 将在DCM(3mL)中混合有2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.427mmol)、乙酸铜(II)(155mg,0.854mmol)、TEA(0.298mL,2.13mmol)、2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(226mg,0.854mmol)及4A分子筛(100mg)的混合物在室温下搅拌了4天。用硅藻土垫过滤反应混合物。对滤液进行浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用10～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了113mg(71%的产率)的标题化合物,为黄色稠油。

[1853] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.94-7.90(1H,m),7.87(1H,d,J＝2.3Hz),7.20-7.16(3H,m),6.96-6.93(1H,m),4.08(3H,s),3.89(3H,s),1.70(9H,s)。

[1854] MS(ESI)m/z:372.3(M+H)$^+$。

[1855] 中间体-59:

[1856] 3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1857] 使用2,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(199mg,0.854mmol)来替代2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶,通过与中间体-58类似的方法制备了标题化合物。

[1858] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.48(1H,d,J＝2.3Hz),7.94-7.92(1H,m),7.60(1H,d,J＝2.3Hz),7.21-7.14(2H,m),6.95-6.94(1H,m),2.58(3H,s),2.36(3H,s),1.69(9H,s)。

[1859] MS(ESI)m/z:340.3(M+H)$^+$。

[1860] 中间体-60:

[1861] 1-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1862] <步骤-1>:6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-胺

[1863] 对在EtOAc(10mL)中的2-甲氧基-3-甲基-5-硝基吡啶(490mg,2.91mmol)溶液进行排气并回填了N_2气体。对其添加了10%Pd/C(湿)(50mg)。对所获得的混合物进行排气,回填H_2,并在室温、H_2气氛下剧烈搅拌了1小时。排气并回填N_2之后用硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行了真空浓缩,由此获得了394mg(98%的产率)的标题化合物,为淡绿色油。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[1864] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.50(1H,d,J＝2.3Hz),6.87(1H,d,J＝2.3Hz),3.88

(3H,s),3.28(2H,brs),2.13(3H,s)。

[1865] <步骤-2>:6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1866] 向在THF(1mL)中的2-氟-硝基苯(30mg,0.213mmol)及6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-胺(29.4mg,0.213mmol)溶液添加了叔丁醇钾(47.7mg,0.425mmol),并在室温下进行了搅拌。1小时之后,用EtOAc及0.5M盐酸稀释了反应混合物。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗制混合物,用10～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了24mg(44%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[1867] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.27(1H,s),8.21(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.96(1H,d,J=2.7Hz),7.38-7.32(2H,m),6.92(1H,dd,J=8.7,0.9Hz),6.78-6.73(1H,m),3.99(3H,s),2.22(3H,s)。

[1868] <步骤-3>:N^1-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1869] 对在EtOAc(3mL)中的6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(24mg,0.093mmol)溶液进行排气并回填了N_2气体。对其添加了10%Pd/C(湿)(10mg)。对所获得的混合物进行排气,回填H_2,并在室温、H_2气氛下剧烈搅拌了1小时。排气并回填N_2之后用硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行了真空浓缩来获得了20mg(94%的产率)的标题化合物,为棕色油。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[1870] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.62(1H,d,J=2.3Hz),7.01(1H,d,J=2.3Hz),6.98-6.90(2H,m),6.80(1H,dd,J=7.8,0.9Hz),6.74(1H,t,J=7.8Hz),3.93(3H,s),2.15(3H,s)。

[1871] <步骤-4>:1-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1872] 使用N^1-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(20mg,0.087mmol)来替代N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-51的步骤-3类似的方法制备了产率为90%的标题化合物(20mg,米色固体)。

[1873] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.88(1H,brs),8.18(1H,d,J=2.7Hz),7.57(1H,d,J=2.7Hz),7.14-7.04(3H,m),6.96(1H,d,J=7.8Hz),4.03(3H,s),2.27(3H,s)。

[1874] 中间体-61:

[1875] 7-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1876] <步骤-1>:N-(2-氟-6-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺

[1877] 使用1,2-二氟-3-硝基苯(100mg,0.629mmol)及6-甲基吡啶-3-胺(68mg,0.629mmol)来分别替代2-氟-硝基苯及6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-2类似的方法制备了产率为72%的标题化合物(112mg,黄色固体)。

[1878] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.72(1H,brs),8.28(1H,t,J=2.7Hz),8.03(1H,dt,J=8.7,1.4Hz),7.32(1H,ddd,J=12.0,7.9,1.4Hz),7.22(1H,dt,J=8.2,2.7Hz),7.10(1H,d,J=8.2Hz),6.96(1H,td,J=8.2,4.7Hz),2.54(3H,s)。

[1879] <步骤-2>:7-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1880] 使用在上一步骤中用作起始物质的N-(2-氟-6-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺(112mg,0.453mmol)来替代6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-3及中间体-51的步骤-3类似的方法制备了产率为78%的标题化合物(86mg)。

[1881] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.66(1H,s),8.67(1H,t,J=2.3Hz),7.74(1H,dt,J

＝8.7,2.3Hz),7.32(1H,d,J＝8.7Hz),7.07(1H,td,J＝8.2,4.6Hz),6.95(1H,dd,J＝8.2,0.9Hz),6.85(1H,ddd,J＝11.2,8.2,0.9Hz),2.66(3H,s)。

[1882] MS(ESI)m/z:244.3$(M+H)^+$。

[1883] 中间体-62:

[1884] 6-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1885] <步骤-1>:N-(5-氟-2-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺

[1886] 使用2,4-二氟-1-硝基苯(100mg,0.629mmol)及6-甲基吡啶-3-胺(68mg,0.629mmol)来分别替代2-氟-硝基苯及6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-2类似的方法制备了产率为72%的标题化合物(112mg,黄色固体)。

[1887] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.52(1H,brs),8.48(1H,d,J＝2.7Hz),8.28(1H,dd,J＝9.6,5.9Hz),7.52(1H,dd,J＝8.2,2.7Hz),7.26(1H,d,J＝8.2Hz),6.65(1H,dd,J＝11.0,2.7Hz),6.52(1H,ddd,J＝9.6,7.8,2.3Hz),2.62(3H,s)。

[1888] <步骤-2>:6-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1889] 使用在上一步骤中用作起始物质的N-(5-氟-2-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺(112mg,0.453mmol)来替代6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-3及中间体-51的步骤-3类似的方法制备了产率为62%的标题化合物(86mg)。

[1890] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.31(1H,brs),8.70(1H,d,J＝2.7Hz),7.78(1H,dd,J＝8.2,2.7Hz),7.37(1H,d,J＝8.2Hz),7.05(1H,dd,J＝8.9,4.3Hz),6.85(1H,td,J＝8.9,2.3Hz),6.77(1H,dd,J＝8.9,2.3Hz),2.67(3H,s)。

[1891] MS(ESI)m/z:244.3$(M+H)^+$。

[1892] 中间体-63:

[1893] 5-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1894] <步骤-1>:N-(4-氟-2-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺

[1895] 使用1,4-二氟-2-硝基苯(100mg,0.629mmol)及6-甲基吡啶-3-胺(68mg,0.629mmol)来分别替代2-氟-硝基苯及6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-2类似的方法制备了产率为23%的标题化合物(35mg,黄色固体)。

[1896] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.21(1H,brs),8.47(1H,d,J＝2.7Hz),7.94(1H,dd,J＝8.9,2.7Hz),7.49(1H,dd,J＝8.5,2.7Hz),7.25-7.16(2H,m),7.07(1H,dd,J＝9.6,4.6Hz),2.60(3H,s)。

[1897] <步骤-2>:5-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1898] 使用在上一步骤中用作起始物质的N-(4-氟-2-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺(35mg,0.142mmol)来替代6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-3及中间体-51的步骤-3类似的方法制备了产率为72%的标题化合物(21mg)。

[1899] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.06(1H,brs),8.70(1H,d,J＝2.7Hz),7.79(1H,dd,J＝8.2,2.7Hz),7.36(1H,d,J＝8.2Hz),6.94(1H,dd,J＝8.7,4.6Hz),6.90(1H,dd,J＝8.2,2.3Hz),6.81(1H,ddd,J＝10.0,8.7,2.3Hz),2.66(3H,s)。

[1900] MS(ESI)m/z:244.3$(M+H)^+$。

[1901] 中间体-64:

[1902] 4-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1903] <步骤-1>:N-(3-氟-2-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺

[1904] 使用1,3-二氟-2-硝基苯(100mg,0.629mmol)及6-甲基吡啶-3-胺(68mg,0.629mmol)来分别替代2-氟-硝基苯及6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-2类似的方法制备了产率为72%的标题化合物(112mg,黄色固体)。

[1905] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.44(1H,d,J=2.7Hz),8.37(1H,brs),7.46(1H,dd,J=8.2,2.7Hz),7.31-7.23(1H,m),7.21(1H,d,J=8.2Hz),6.83(1H,dt,J=8.7,1.2Hz),6.62(1H,ddd,J=11.0,8.2,1.2Hz),2.58(3H,s)。

[1906] <步骤-2>:4-氟-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1907] 使用在上一步骤中用作起始物质的N-(3-氟-2-硝基苯基)-6-甲基吡啶-3-胺(112mg,0.453mmol)来替代6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-3及中间体-51的步骤-3类似的方法制备了产率为88%的标题化合物(97mg)。

[1908] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.11(1H,brs),8.70(1H,d,J=2.3Hz),7.80(1H,dd,J=8.2,2.3Hz),7.35(1H,d,J=8.2Hz),7.02(1H,td,J=8.2,5.0Hz),6.94-6.89(1H,m),6.83(1H,dd,J=8.2,0.9Hz),2.66(3H,s)。

[1909] MS(ESI)m/z:244.3$(M+H)^+$。

[1910] 中间体-65:

[1911] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苯甲酸

[1912] <步骤-1>:2-甲基-5-((2-硝基苯基)氨基)苯甲酸甲酯

[1913] 将在甲苯(3mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(293mg,1.45mmol)、5-氨基-2-甲基苯甲酸甲酯(200mg,1.21mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(99mg,0.12mmol)的络合物、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(13mg,0.024mmol)及磷酸三钾(514mg,2.42mmol)的混合物在100℃下搅拌了1天。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～25%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了246mg(71%的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[1914] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.45(1H,brs),8.21(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),7.83(1H,d,J=2.3Hz),7.41-7.28(3H,m),7.14(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),6.79(1H,ddd,J=8.2,7.3,1.4Hz),3.90(3H,s),2.62(3H,s)。

[1915] <步骤-2>:5-((2-氨基苯基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1916] 使用2-甲基-5-((2-硝基苯基)氨基)苯甲酸甲酯(275mg,0.96mmol,中间体-65的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(246mg,棕色胶状物)。

[1917] <步骤-3>:2-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸甲酯

[1918] 将在THF(3mL)中混合有5-((2-氨基苯基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(246mg,0.96mmol,中间体-65的步骤-2)及CDI(233mg,1.44mmol)的混合物在室温下搅拌了3小时。对该混合物进行浓缩。用二异丙基醚清洗残留固体来获得了175mg(65%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1919] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)delta 11.21(1H,brs),7.95(1H,d,J=2.3Hz),7.70-7.62(1H,m),7.52(1H,d,J=8.2Hz),7.10-6.95(4H,m),3.85(3H,m),2.59(3H,s)。

[1920] MS(ESI)m/z:283.3(M+H)$^+$。

[1921] <步骤-4>:5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2-甲基苯甲酸

[1922] 将在DMSO(2mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(224mg,0.62mmol,甲磺酸酯-1)、2-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸甲酯(175mg,0.62mmol,中间体-65的步骤-3)及碳酸铯(606mg,1.86mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。接着,用水稀释该混合物,并在室温下搅拌了3天。用2M盐酸对该混合物进行了酸化。收集沉淀物并进行真空干燥,由此获得了120mg(36%的产率)的标题化合物,为紫色固体。

[1923] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.53(1H,d,J=2.7Hz),8.41(1H,d,J=7.8Hz),7.96(1H,d,J=2.3Hz),7.79(1H,d,J=2.3Hz),7.65(1H,dd,J=8.2,2.3Hz),7.51(1H,d,J=8.2Hz),7.34(1H,d,J=7.8Hz),7.19-7.13(1H,m),7.10-7.01(2H,m),3.77(2H,d,J=6.9Hz),3.78-3.63(1H,m),2.60(3H,s),2.51(3H,s),1.94-1.69(5H,m),1.30-1.13(4H,m)。未能观测到因COOH产生的信号。

[1924] MS(ESI)m/z:533.2(M+H)$^+$。

[1925] 中间体-66:

[1926] 2-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-5-甲基苯甲酸

[1927] <步骤-1>:5-甲基-2-((2-硝基苯基)氨基)苯甲酸乙酯

[1928] 将在甲苯(3mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(336mg,1.67mmol)、2-氨基-5-甲基苯甲酸乙酯(249mg,1.39mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(113mg,0.14mmol)的络合物、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(15mg,0.028mmol)及磷酸三钾(589mg,2.77mmol)的混合物在100℃下搅拌了1天。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了368mg(88%的产率)的标题化合物,为黄色油。

[1929] MS(ESI)m/z:301.2(M+H)$^+$。

[1930] <步骤-2>:2-((2-氨基苯基)氨基)-5-甲基苯甲酸乙酯

[1931] 使用5-甲基-2-((2-硝基苯基)氨基)苯甲酸乙酯(368mg,1.22mmol,中间体-66的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(331mg,淡黄色固体)。

[1932] <步骤-3>:5-甲基-2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸乙酯

[1933] 使用2-((2-氨基苯基)氨基)-5-甲基苯甲酸乙酯(331mg,1.22mmol,中间体-66的步骤-2),通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为35%的标题化合物(166mg,淡黄色固体)。

[1934] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.06(1H,m),7.78(1H,d,J=1.8Hz),7.61(1H,t,J=1.4Hz),7.47(1H,d,J=8.2Hz),7.10-6.91(3H,m),6.70(1H,d,J=7.8Hz),4.02(2H,q,J=7.3Hz),2.45(3H,s),0.95(3H,t,J=7.3Hz)。

[1935] MS(ESI)m/z:297.3(M+H)$^+$。

[1936] <步骤-4>:2-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,

3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-5-甲基苯甲酸

[1937] 将在DMSO(2mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(224mg,0.62mmol,甲磺酸酯-1)、5-甲基-2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸乙酯(166mg,0.56mmol,中间体-66的步骤-3)及碳酸铯(365mg,1.12mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。接着,用水稀释该混合物,并在室温下搅拌了3小时。用2M盐酸对该混合物进行了酸化。收集沉淀物并进行真空干燥,由此获得了245mg(82%的产率)的标题化合物,为紫色固体。

[1938] MS(ESI)m/z:533.2$(M+H)^+$。

[1939] 中间体-67:

[1940] 3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈

[1941] <步骤-1>:3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-硝基苯甲腈

[1942] 使用4-氟-3-硝基苯甲腈(94mg,0.565mmol)、6-甲基吡啶-3-胺(67mg,0.621mmol)及叔戊醇钠(124mg,1.13mmol)来分别替代2-氟-硝基苯、6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-胺及叔丁醇钾,通过与中间体-60的步骤-2类似的方法制备了产率为19%的标题化合物(27mg)。

[1943] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.36(1H,s),8.48(1H,d,J=2.7Hz),8.32(1H,d,J=8.7Hz),7.52(1H,dd,J=8.2,2.7Hz),7.31(1H,d,J=8.2Hz),7.27(1H,d,J=1.4Hz),7.03(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),2.64(3H,s)。

[1944] <步骤-2>:4-氨基-3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)苯甲腈

[1945] 将使用3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-硝基苯甲腈(27mg,0.106mmol)来替代6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-3类似的方法制备的标题化合物的粗制混合物,通过硅胶柱色谱法纯化,用7～100%EtOAc/正己烷洗脱之后用0～10%MeOH/EtOAc洗脱,由此获得了17mg(72%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[1946] MS(ESI)m/z:225.3$(M+H)^+$。

[1947] <步骤-3>:3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈

[1948] 使用4-氨基-3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)苯甲腈(17mg,0.076mmol)来替代N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-51的步骤-3类似的方法制备了产率为79%的标题化合物(15mg,米色固体)。

[1949] MS(ESI)m/z:251.2$(M+H)^+$。

[1950] 中间体-68:

[1951] 1-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1952] <步骤-1>:6-甲氧基-4-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[1953] 将在1,4-二噁烷(5mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(227mg,1.12mmol)、6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-胺(155mg,1.12mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(205mg,0.224mmol)、XPhos(214mg,0.449mmol)及叔戊丙醇(247mg,2.24mmol)的混合物在110℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,用EtOAc及水稀释该混合物之后进行了过滤。用EtOAc对滤液进行了萃取。用盐水清洗有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了300mg(定量产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1954] MS(ESI)m/z:260.3$(M+H)^+$。

[1955] <步骤-2>:N^1-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[1956] 将使用6-甲氧基-4-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(300mg,1.157mmol)来替代6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-3类似的方法制备的标题化合物的粗制产物,通过硅胶柱色谱法纯化,用7～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了170mg(64%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[1957] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.68(1H,s),6.88(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),6.79(1H,dd,J＝7.5,1.4Hz),6.71(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),6.65-6.61(2H,m),4.80(1H,brs),3.89(3H,s),3.65(2H,brs),2.18(3H,s)。

[1958] <步骤-3>:1-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1959] 向在THF(1mL)中的N^1-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(170mg,0.741mmol)溶液添加了CDI(120mg,0.741mmol),并在室温下搅拌了1小时。通过TLC监测反应,并进一步向反应混合物添加CDI,直至起始物质完全消失。通过TLC确认起始物质消失之后,向反应混合物添加饱和碳酸氢钠水溶液,并搅拌了2分钟,用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗制混合物,用30～85%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了164mg(87%的产率)的标题化合物,为乳白色固体。

[1960] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.88(1H,brs),8.15(1H,s),7.16(1H,dd,J＝7.5,1.4Hz),7.11(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),7.05(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),6.80(1H,s),6.71(1H,d,J＝7.5Hz),3.99(3H,s),2.18(3H,s)。

[1961] 中间体-69:

[1962] 1-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1963] <步骤-1>:N,3-二甲基-5-硝基吡啶-2-胺

[1964] 对在2-丙醇(3mL)中混合有2-氯-3-甲基-5-硝基吡啶(200mg,1.16mmol),甲胺(1.16mL,2.32mmol)及TEA(0.808mL,5.79mmol)的混合物在回流温度下进行了搅拌。冷却至室温之后,对该混合物进行了浓缩。将残留物溶解于DCM及EtOAc(比率为1/1),用水和盐水清洗,用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行真空浓缩,由此获得了172mg(89%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[1965] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.99(1H,d,J＝2.3Hz),8.01(1H,d,J＝2.3Hz),4.96(1H,brs),3.16(3H,d,J＝5.0Hz),2.16(3H,s)。

[1966] <步骤-2>:N^2,3-二甲基吡啶-2,5-二胺

[1967] 使用N,3-二甲基-5-硝基吡啶-2-胺(155mg,0.927mmol)来替代N^1-(6-溴吡啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-60的步骤-1类似的方法制备了定量产率的标题化合物(133mg,淡红色油)。

[1968] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.64(1H,d,J＝2.7Hz),6.80(1H,d,J＝2.7Hz),3.79(1H,s),3.16(2H,s),2.98(3H,s),2.05(3H,s)。

[1969] <步骤-3>:N^2,3-二甲基-N^5-(2-硝基苯基)吡啶-2,5-二胺

[1970] 将在1,4-二噁烷(1mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(81mg,0.400mmol)、N^2,3-二甲基吡啶-2,5-二胺(64mg,0.467mmol)、XPhos(63.5mg,0.133mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(61mg,0.067mmol)及Cs_2CO_3(271mg,0.832mmol)的混合物在110℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化反应混合物,用10～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获

得了104mg(定量产率)的标题化合物。

[1971] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.25(1H,s),8.19(1H,dd,J＝8.7,1.8Hz),8.01(1H,d,J＝2.3Hz),7.35-7.28(1H,m),7.16(1H,d,J＝2.3Hz),6.88(1H,d,J＝7.8Hz),6.74-6.67(1H,m),4.30(1H,s),3.09(3H,d,J＝5.0Hz),2.12(3H,s)。

[1972] MS(ESI)m/z:259.3$(M+H)^+$。

[1973] <步骤-4>:N^5-(2-氨基苯基)-N^2,3-二甲基吡啶-2,5-二胺

[1974] 将使用N^2,3-二甲基-N^5-(2-硝基苯基)吡啶-2,5-二胺(100mg,0.387mmol)来替代6-甲氧基-5-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-60的步骤-3类似的方法制备的标题化合物的粗制产物,通过硅胶柱色谱法纯化,用7～100％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了51mg(45％的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[1975] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.79(1H,d,J＝2.7Hz),6.96(1H,d,J＝2.7Hz),6.89-6.82(2H,m),6.80-6.75(1H,m),6.75-6.69(1H,m),4.84(1H,brs),3.99(1H,brs),3.63(2H,brs),3.03(3H,s),2.07(3H,s)。

[1976] MS(ESI)m/z:229.3$(M+H)^+$。

[1977] <步骤-5>:1-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[1978] 向在THF(1mL)中的N^1-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(51mg,0.223mmol)溶液添加了CDI(36mg,0.222mmol),并在室温下搅拌了1小时。通过TLC监测反应,并进一步向反应混合物添加CDI,直至起始物质完全消失。通过TLC确认起始物质消失之后,向反应混合物添加饱和碳酸氢钠水溶液,并搅拌了2分钟,用水及DCM稀释所获得的混合物之后,通过过滤收集不溶物质,由此获得了44mg(78％的产率)的化合物,为乳白色固体。

[1979] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.40(1H,s),8.14(1H,d,J＝2.3Hz),7.35(1H,d,J＝2.3Hz),7.12-6.96(3H,m),6.91(1H,d,J＝7.3Hz),4.70(1H,s),3.08(3H,d,J＝5.0Hz),2.14(3H,s)。

[1980] 中间体-70:

[1981] 1-(对甲苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮

[1982] 将在1,4-二噁烷(1mL)中混合有2,3-二氯吡嗪(198mg,1.33mmol)、1-(对甲苯基)脲(200mg,1.33mmol)及磷酸三钾(1.13g,5.33mmol)的混合物在110℃下搅拌了7小时。用水稀释该反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。用EtOAc清洗残留固体来获得了62mg(21％的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[1983] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)delta 7.71(1H,d,J＝3.2Hz),7.60(2H,d,J＝7.8Hz),7.53(1H,d,J＝3.2Hz),7.26(2H,d,J＝7.8Hz),2.34(3H,s)。未能观测到因NH产生的信号。

[1984] MS(ESI)m/z:227.3$(M+H)^+$。

[1985] 中间体-71:

[1986] 3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[1987] <步骤-1>:N^2,N^2-二甲基-N^5-(3-硝基吡啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

[1988] 将在DMF(3mL)中混合有2-氟-3-硝基吡啶(104mg,0.73mmol)、N^2,N^2-二甲基吡啶-2,5-二胺(100mg,0.73mmol)及碳酸钾(302mg,2.19mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了

浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物，用0～100％EtOAc/正己烷洗脱，由此获得了155mg(82％的产率)的标题化合物，为淡黄色胶状物。

[1989] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.78(1H,brs),8.50(1H,dd,J＝8.2,1.8Hz),8.41(1H,dd,J＝4.6,1.8Hz),8.31(1H,d,J＝2.7Hz),7.66(1H,dd,J＝9.1,2.7Hz),6.76(1H,dd,J＝8.2,4.6Hz),6.57(1H,d,J＝9.1Hz),3.11(6H,s)。

[1990] MS(ESI)m/z:260.3$(M+H)^+$。

[1991] <步骤-2>:N^2-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)吡啶-2,3-二胺

[1992] 使用N^2,N^2-二甲基-N^5-(3-硝基吡啶-2-基)吡啶-2,5-二胺(155mg,0.60mmol,中间体-71的步骤-1)，通过与中间体-13的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(137mg,棕色胶状物)。

[1993] MS(ESI)m/z:230.3$(M+H)^+$。

[1994] <步骤-3>:3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[1995] 将在THF(3mL)中混合有甲基N^2-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)吡啶-2,3-二胺(137mg,0.60mmol,中间体-71的步骤-2)及CDI(194mg,1.20mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用水稀释了该混合物。收集并干燥沉淀物，由此获得了64mg(45％的产率)的标题化合物，为灰色固体。

[1996] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)delta 11.32(1H,s),8.23(1H,d,J＝2.7Hz),7.90(1H,dd,J＝9.1,2.7Hz),7.67(1H,dd,J＝5.0,1.8Hz),7.37(1H,dd,J＝7.8,1.8Hz),7.06(1H,dd,J＝7.8,5.0Hz),6.75(1H,d,J＝9.1Hz),3.08(6H,s)。

[1997] MS(ESI)m/z:256.3$(M+H)^+$。

[1998] 中间体-72:

[1999] 1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[2000] <步骤-1>:N^2,N^2-二甲基-N^5-(3-硝基吡啶-4-基)吡啶-2,5-二胺

[2001] 使用4-氯-3-硝基吡啶(116mg,0.73mmol)来替代2-氟-3-硝基吡啶，通过与中间体-71的步骤-1类似的方法制备了产率为76％的标题化合物(143mg,淡黄色胶状物)。

[2002] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.38(1H,brs),9.27(1H,s),8.21(1H,d,J＝6.4Hz),8.10(1H,d,J＝2.7Hz),7.35(1H,dd,J＝9.1,2.7Hz),6.70(1H,d,J＝5.9H),6.59(1H,d,J＝9.1Hz),3.15(6H,s)。

[2003] MS(ESI)m/z:260.3$(M+H)^+$。

[2004] <步骤-2>:N^5-(3-氨基吡啶-4-基)-N^2,N^2-二甲基吡啶-2,5-二胺

[2005] 使用N^2,N^2-二甲基-N^5-(3-硝基吡啶-4-基)吡啶-2,5-二胺(143mg,0.55mmol,中间体-72的步骤-1)，通过与中间体-13的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(127mg,棕色胶状物)。

[2006] MS(ESI)m/z:230.3$(M+H)^+$。

[2007] <步骤-3>:1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[2008] 使用N^5-(3-氨基吡啶-4-基)-N^2,N^2-二甲基吡啶-2,5-二胺(127mg,0.55mmol,中间体-72的步骤-2)，通过与中间体-72的步骤-3类似的方法制备了产率为50％的标题化合物(70mg,棕色固体)。

[2009] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)delta 11.37(1H,brs),8.27(1H,s),8.18(1H,dd,J＝

2.7,0.9Hz),8.16(1H,d,J=5.5Hz),7.63(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),6.91(1H,dd,J=5.5,0.9Hz),6.78(1H,d,J=9.1Hz),3.09(6H,s)。

[2010] MS(ESI)m/z:256.3$(M+H)^+$。

[2011] 中间体-73:

[2012] 1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2013] <步骤-1>:1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺

[2014] 将在1,4-二噁烷(2mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(100mg,0.495mmol)、1-甲基-1H-吲唑-5-胺(109mg,0.743mmol)、Xphos(71mg,0.149mmol)及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(68mg,0.074mmol)的混合物在110℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化反应混合物,用5～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了140mg(定量产率)的标题化合物,为棕色固体。

[2015] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.56(1H,s),8.23(1H,dd,J=8.5,1.6Hz),7.98(1H,d,J=0.9Hz),7.64(1H,d,J=1.8Hz),7.46(2H,d,J=9.1Hz),7.36-7.28(2H,m),7.00(1H,dd,J=8.7,0.9Hz),6.78-6.71(1H,m),4.12(3H,s)。

[2016] <步骤-2>:N^1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯-1,2-二胺

[2017] 对EtOAc中的1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺(133mg,0.495mmol)溶液进行排气并回填了N_2气体。向混合物添加了10%Pd/C(湿)(53mg)。对该混合物进行排气,回填H_2气体,并在室温、H_2气氛下进行了剧烈搅拌。1小时之后,对反应混合物进行排气,回填N_2气体,并通过硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行真空浓缩之后,通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用10～60%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了105mg(89%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[2018] MS(ESI)m/z:239.3$(M+H)^+$。

[2019] <步骤-3>:1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2020] 使用N^1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯-1,2-二胺(105mg,0.441mmol,中间体-73的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为73%的标题化合物(85mg,米白色固体)。

[2021] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.96(1H,s),8.06(1H,s),7.89(1H,s),7.60-7.51(2H,m),7.18-7.03(3H,m),6.98(1H,d,J=7.8Hz),4.15(3H,s)。

[2022] 中间体-74:

[2023] 1-(1H-吲哚-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2024] <步骤-1>:N-(2-硝基苯基)-1H-吲哚-6-胺

[2025] 使用1H-吲哚-6-胺(98mg,0.743mmol)来替代1-甲基-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-1类似的方法制备了产率为57%的标题化合物(71mg)。

[2026] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.62(1H,s),8.32(1H,s),8.21(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.67(1H,d,J=8.2Hz),7.34-7.28(1H,m),7.28-7.24(5H,m),7.13(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.05(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),6.74-6.69(1H,m),6.61-6.57(1H,m)。

[2027] <步骤-2>:N^1-(1H-吲哚-6-基)苯-1,2-二胺

[2028] 使用N-(2-硝基苯基)-1H-吲哚-6-胺(71mg,0.280mmol)来替代1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法制备了产率为54%的标题化

合物(34mg)。

[2029] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.89(1H,s),7.49(1H,d,J＝8.2Hz),7.13(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.06-7.03(1H,m),7.02-6.97(1H,m),6.82(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),6.79-6.71(2H,m),6.70-6.68(1H,m),6.47-6.44(1H,m),5.20(1H,s),3.77(2H,s)。

[2030] <步骤-3>:1-(1H-吲哚-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2031] 使用N^1-(1H-吲哚-6-基)苯-1,2-二胺(34mg,0.152mmol,中间体-74的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为74％的标题化合物(28mg,米色固体)。

[2032] 中间体-75:

[2033] 1-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2034] <步骤-1>:2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基吡啶

[2035] 将在DMF中混合有2-氯-5-硝基吡啶(75mg,0.473mmol)、3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐(62mg,0.568mmol)及碳酸钾(372mg,2.37mmol)的混合物在50℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,用EtOAc及水稀释该混合物之后用EtOAc进行了萃取。用水和盐水清洗有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～60％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了84mg(85％的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[2036] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.04(1H,d,J＝2.3Hz),8.19(1H,dd,J＝9.4,2.3Hz),6.20(1H,d,J＝9.4Hz),4.50-4.29(3H,m),4.17-4.00(2H,m),3.37(3H,s)。

[2037] <步骤-2>:6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺

[2038] 使用2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基吡啶(84mg,0.400mmol)来替代1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法制备了产率为81％的标题化合物(58mg,紫色固体)。

[2039] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.75(1H,d,J＝2.7Hz),6.98(1H,dd,J＝8.7,2.7Hz),6.26(1H,d,J＝8.7Hz),4.37-4.29(1H,m),4.18-4.12(2H,m),3.79(2H,dd,J＝8.7,4.6Hz),3.33(3H,s),3.26(2H,s)。

[2040] <步骤-3>:N^1-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[2041] 将在1,4-二噁烷(2mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(103mg,0.508mmol)、6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺(58mg,0.324mmol)、碳酸铯(276mg,0.847mmol)、Xphos(81mg,0.169mmol)及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(78mg,0.085mmol)的混合物在110℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法纯化混合物,用5～90％EtOAc/正己烷洗脱。收集含有6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺的馏分并进行了浓缩。将残留物(115mg)溶解于EtOAc(2mL)中,用10％Pd/C(湿)(36mg)和H_2气体,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法获得了标题化合物(75mg,82％的产率),为棕色胶状物。

[2042] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.89(1H,d,J＝2.7Hz),7.12(1H,dd,J＝8.7,2.7Hz),6.92-6.85(2H,m),6.78(1H,dd,J＝8.2,1.4Hz),6.76-6.70(1H,m),6.31(1H,d,J＝8.7Hz),4.90(1H,s),4.38-4.32(1H,m),4.23-4.16(2H,m),3.88-3.82(2H,m),3.65(2H,s),3.34(3H,s)。

[2043] <步骤-4>:1-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2044] 使用N^1-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(75mg,0.277mmol,中间体-75的步骤-3)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为74%的标题化合物(61mg,米色粉末)。

[2045] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.39(1H,s),8.30(1H,d,J=2.5Hz),7.60(1H,dd,J=8.9,2.5Hz),7.17-7.02(3H,m),6.94(1H,d,J=7.3Hz),6.45(1H,d,J=8.9Hz),4.43-4.36(1H,m),4.34-4.26(2H,m),3.98(2H,dd,J=9.6,4.1Hz),3.37(3H,s)。

[2046] 中间体-76:

[2047] 1-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2048] <步骤-1>:2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基吡啶

[2049] 使用3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(63mg,0.568mmol)来替代3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐,通过与中间体-75的步骤-1类似的方法制备了产率为85%的标题化合物(79mg,棕色固体)。

[2050] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.05(1H,d,J=2.7Hz),8.23(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),6.25(1H,d,J=9.1Hz),5.66-5.37(1H,m),4.59-4.41(2H,m),4.41-4.23(2H,m)。

[2051] <步骤-2>:6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺

[2052] 使用2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基吡啶(79mg,0.400mmol)来替代1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法制备了产率为93%的标题化合物(62mg,紫色胶状物)。

[2053] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.76(1H,t,J=1.4Hz),7.00(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),6.28(1H,d,J=9.1Hz),5.53-5.29(1H,m),4.31-4.17(2H,m),4.10-3.96(2H,m),3.29(2H,s)。

[2054] <步骤-3>:N^1-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[2055] 使用6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺(62mg,0.371mmol)及6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺来分别替代6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺及6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-75的步骤-3类似的方法制备了产率为89%的标题化合物(78mg,棕色胶状物)。

[2056] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.89(1H,d,J=2.7Hz),7.12(1H,dd,J=8.9,2.7Hz),6.93-6.88(2H,m),6.79(1H,dd,J=8.0,1.6Hz),6.76-6.71(1H,m),6.32(1H,d,J=8.9Hz),5.58-5.29(1H,m),4.92(1H,s),4.40-4.21(2H,m),4.19-3.97(2H,m),3.67(2H,s)。

[2057] <步骤-4>:1-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2058] 使用N^1-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(78mg,0.302mmol,中间体-76的步骤-3)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为83%的标题化合物(71mg,粉色粉末)。

[2059] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.21(1H,s),8.30(1H,d,J=1.8Hz),7.64(1H,dd,J=8.7,1.8Hz),7.19-6.97(3H,m),6.92(1H,d,J=7.8Hz),6.48(1H,d,J=8.7Hz),5.61-5.36(1H,m),4.49-4.31(2H,m),4.28-4.12(2H,m)。

[2060] 中间体-77:

[2061] 1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2062] <步骤-1>:2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基吡啶

[2063] 使用3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(74mg,0.57mmol)来替代3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐,通过与中间体-75的步骤-1类似的方法制备了产率为84%的标题化合物(86mg,棕色固体)。

[2064] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.07(1H,d,J=2.7Hz),8.29(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),6.34(1H,d,J=9.1Hz),4.52(4H,t,J=11.7Hz)。

[2065] <步骤-2>:6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺

[2066] 使用2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基吡啶(86mg,0.40mmol)来替代1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法制备了产率为88%的标题化合物(65mg,紫色固体)。

[2067] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.76(1H,d,J=2.3Hz),7.01(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),6.32(1H,dd,J=8.7,0.9Hz),4.27(4H,t,J=12.1Hz),3.34(2H,s)。

[2068] <步骤-3>:N^1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[2069] 使用6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺(65mg,0.351mmol)及6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺来分别替代6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺及6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺,通过与中间体-75的步骤-3类似的方法制备了产率为59%的标题化合物(55mg,棕色固体)。

[2070] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.89(1H,d,J=2.3Hz),7.12(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),6.96-6.91(2H,m),6.79(1H,dd,J=8.2,1.4Hz),6.77-6.71(1H,m),6.37(1H,d,J=8.7Hz),4.96(1H,s),4.31(4H,t,J=12.1Hz),3.69(2H,s)。

[2071] <步骤-4>:1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2072] 使用N^1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(55mg,0.199mmol,中间体-77的步骤-3)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为70%的标题化合物(42mg,紫色粉末)。

[2073] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.11(1H,s),8.35(1H,d,J=2.7Hz),7.70(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.13-7.00(3H,m),6.93(1H,d,J=7.8Hz),6.55(1H,d,J=8.7Hz),4.43(4H,t,J=12.1Hz)。

[2074] 中间体-78:

[2075] 1-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2076] <步骤-1>:5-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺

[2077] 将在2-丙醇(1mL)中混合有2-氯-5-硝基吡啶(75mg,0.473mmol)、氧杂环丁烷-3-胺(45mg,0.615mmol)及三乙胺(0.330mL,2.37mmol)的混合物在70℃下搅拌之后在120℃下照射微波1小时。对反应混合物进行浓缩之后,将残留物溶解于EtOAc,用水和盐水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了84mg(85%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[2078] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.01(1H,d,J=2.7Hz),8.22(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),6.39(1H,d,J=9.1Hz),5.63(1H,s),5.19-5.07(1H,m),5.04(2H,t,J=6.6Hz),4.58(2H,t,J=6.6Hz)。

[2079] <步骤-2>:N^2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,5-二胺

[2080] 使用5-硝基-N-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-胺(55mg,0.282mmol)来替代1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(50mg,红色胶状物)。

[2081] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.68(1H,d,J=2.7Hz),6.95(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),6.27(1H,d,J=8.7Hz),4.99(2H,t,J=6.9Hz),4.62-4.44(3H,m),3.25(2H,s)。

[2082] <步骤-3>:N^5-(2-硝基苯基)-N^2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,5-二胺

[2083] 使用N^2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,5-二胺(50mg,0.30mmol)来替代N^2,3-二甲基-N^5-(2-硝基苯基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-69的步骤-3类似的方法制备了产率为21%的标题化合物(20mg)。

[2084] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.24(1H,s),8.20(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),8.05(1H,d,J=2.3Hz),7.41-7.31(2H,m),6.87(1H,d,J=8.7Hz),6.74(1H,t,J=7.8Hz),6.45(1H,d,J=8.7Hz),5.15-4.92(4H,m),4.59(2H,t,J=5.5Hz)。

[2085] <步骤-4>:N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,5-二胺

[2086] 使用N5-(2-硝基苯基)-N^2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,5-二胺(20mg,0.070mmol)来替代1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法制备了产率为39%的标题化合物(7mg)。

[2087] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.79(1H,d,J=2.3Hz),7.08(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),6.94-6.84(2H,m),6.78(1H,dd,J=8.2,1.4Hz),6.73(1H,td,J=7.7,1.4Hz),6.33(1H,d,J=8.7Hz),5.00(2H,t,J=6.6Hz),4.96-4.84(2H,m),4.70(1H,d,J=6.9Hz),4.54(2H,t,J=6.6Hz)。

[2088] <步骤-5>:1-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2089] 向在THF中的N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2,5-二胺(7mg,0.027mmol)溶液添加了CDI(5mg,0.031mmol),并在室温下搅拌了1小时。进一步添加CDI,直至起始物质完全消失。确认起始物质消失之后,用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行浓缩来获得标题化合物,并且不进行进一步纯化而直接使用所获得的化合物。

[2090] MS(ESI)m/z:283.2$(M+H)^+$。

[2091] 中间体-79:

[2092] 3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2093] 使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(100mg,0.908mmol)来替代2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶,通过与中间体-58类似的方法制备了产率为57%的标题化合物(80mg,米白色固体)。

[2094] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.40(1H,d,J=2.3Hz),8.00(1H,d,J=2.3Hz),7.94(1H,dd,J=7.3,1.8Hz),7.30(1H,d,J=3.7Hz),7.21-7.11(2H,m),6.87(1H,dd,J=7.5,1.1Hz),6.52(1H,d,J=3.7Hz),3.95(3H,s),1.70(9H,s)。

[2095] 中间体-80:

[2096] 1-(苯并[d]噁唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2097] <步骤-1>:N-(2-硝基苯基)苯并[d]噁唑-6-胺

[2098] 使用苯并[d]噁唑-6-胺(100mg,0.743mmol)来替代1-甲基-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-1类似的方法制备了产率为49%的标题化合物(62mg)。

[2099] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.58(1H,s),8.24(1H,dd,J=8.7,1.8Hz),8.12(1H,s),7.82(1H,d,J=8.2Hz),7.54(1H,d,J=1.8Hz),7.43-7.36(1H,m),7.31(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),7.22(1H,dd,J=8.7,0.9Hz),6.86-6.79(1H,m)。

[2100] <步骤-2>:N^1-(苯并[d]噁唑-6-基)苯-1,2-二胺

[2101] 使用N-(2-硝基苯基)苯并[d]噁唑-6-胺(62mg,0.243mmol)来替代1-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-2类似的方法制备了产率为51%的标题化合物(28mg)。

[2102] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.91(1H,s),7.59(1H,d,J=9.1Hz),7.14(2H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.07(2H,td,J=7.8,1.4Hz),6.86-6.81(3H,m),6.79(1H,td,J=7.8,1.4Hz),5.36(1H,s),3.80(2H,s)。

[2103] <步骤-3>:1-(苯并[d]噁唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2104] 使用N^1-(苯并[d]噁唑-6-基)苯-1,2-二胺(28mg,0.124mmol,中间体-80的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为51%的标题化合物(16mg,米白色固体)。

[2105] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.04(1H,s),8.21(1H,s),7.96(1H,d,J=8.2Hz),7.86(1H,d,J=1.8Hz),7.59(1H,dd,J=8.7,1.8Hz),7.19-7.14(2H,m),7.11-7.06(2H,m)。

[2106] 中间体-81:

[2107] 3-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2108] <步骤-1>:1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b1吡啶

[2109] 将在1,4-二噁烷(2mL)中混合有6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(90mg,0.426mmol)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-联(1,3,2-二氧杂硼烷)(162mg,0.640mmol)、乙酸钾(126mg,1.28mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(31mg,0.043mmol)的混合物在130℃下搅拌了30分钟。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化混合物,用10～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了30mg的含杂质的标题化合物。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[2110] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.83(1H,d,J=1.4Hz),8.06(1H,s),7.33(1H,d,J=3.2Hz),6.71(1H,dd,J=3.2,0.9Hz),3.84(3H,s),1.39(12H,s)。

[2111] <步骤-2>:3-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2112] 使用1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(30mg,0.116mmol,中间体-81的步骤-1)来替代2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶,通过与中间体-58类似的方法制备了产率为17%的标题化合物(7mg)。

[2113] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.55(1H,d,J=1.8Hz),7.94(1H,dd,J=7.1,

2.1Hz),7.81(1H,d,J＝1.8Hz),7.41(1H,d,J＝3.2Hz),7.22-7.12(2H,m),6.95(1H,dd,J＝6.9,2.1Hz),6.78(1H,d,J＝3.2Hz),3.83(3H,s),1.70(9H,s)。

[2114] MS(ESI)m/z:365.1(M+H)$^+$。

[2115] 中间体-82:

[2116] 2-氧代-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2117] 使用6-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-H咯并[3,2-b]吡啶来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为65%的标题化合物。

[2118] MS(ESI)m/z:481.1(M+H)$^+$。

[2119] 中间体-83:

[2120] 7-(3-(叔丁氧基羰基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-羧酸叔丁酯

[2121] 使用7-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-羧酸叔丁酯来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为17%的标题化合物。

[2122] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.22(1H,d,J＝2.3Hz),7.91-7.90(1H,m),7.39(1H,d,J＝2.3Hz),7.18-7.16(2H,m),7.00-6.99(1H,m),4.31(2H,t,J＝4.6Hz),3.99(2H,t,J＝4.6Hz),1.69(9H,s),1.57(9H,s)。

[2123] 中间体-84:

[2124] 1-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2125] 将在DMF(0.5mL)中混合有2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(149mg,0.637mmol)、乙酸铜(II)(347mg,1.91mmol)、TEA(0.266mL,1.91mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(165mg,0.637mmol)及4A分子筛(100mg)的混合物在90℃下搅拌了7小时。用硅藻土垫过滤反应混合物。对滤液进行浓缩之后,通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用2～20%MeOH/DCM洗脱,由此获得了27mg(16%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[2126] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.72(1H,s),8.24(1H,d,J＝1.6Hz),8.10(1H,s),7.16-7.05(4H,m),6.97(1H,d,J＝7.5Hz),4.23(3H,s)。

[2127] MS(ESI)m/z:266.2(M+H)$^+$。

[2128] 中间体-85:

[2129] 3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2130] 使用6-溴-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为58%的标题化合物。

[2131] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.93-7.91(1H,m),7.37(1H,d,J＝1.8Hz),7.34(1H,dd,J＝8.2,1.8Hz),7.20-7.15(2H,m),7.10(1H,d,J＝8.2Hz),6.91-6.90(1H,m),3.47(3H,s),1.69(9H,s)。

[2132] MS(ESI)m/z:382.2(M+H)$^+$。

[2133] 中间体-86:

[2134] 2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2135] 使用6-溴喹喔啉来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为72%的标题化合物(橙色油)。

[2136] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.92(2H,d,J=1.4Hz),8.31-8.27(2H,m),8.02-7.97(2H,m),7.24-7.18(2H,m),7.16-7.13(1H,m),1.71(9H,s)。

[2137] MS(ESI)m/z:363.1(M+H)$^+$。

[2138] 中间体-87:

[2139] N-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2140] 将在MeOH(300mL)中混合有5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(9.00g,33.4mmol,中间体-36的步骤-3)及40%甲基胺的混合物在室温下搅拌了2小时。对该混合物进行浓缩。用EtOAc清洗残留固体来获得了8.27g(92%的产率)的标题化合物,为淡粉色固体。

[2141] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.19(1H,brs),8.87(1H,t,J=1.4Hz),8.85(1H,q,J=5.0Hz),8.24-8.18(2H,m),7.19-7.10(3H,m),7.10-7.00(1H,m),2.86(3H,d,J=5.0Hz)。

[2142] MS(ESI)m/z:269.2(M+H)$^+$。

[2143] 中间体-88:

[2144] 1-(二氢苯并哌喃-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2145] <步骤-1>:N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺

[2146] 向在DMF(2mL)中混合有二氢苯并哌喃-3-胺盐酸盐(105mg,0.567mmol)、1-氟-2-硝基苯(80mg,0.567mmol)及碳酸钾(157mg,1.134mmol)的混合物在90℃搅拌了25小时。将该混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～10%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了102mg(67%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[2147] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.21(1H,brs),8.20(1H,dd,J=8.7,1.6Hz),7.55-7.45(1H,m),7.19-7.13(1H,m),7.12-7.06(1H,m),6.99(1H,d,J=8.7Hz),6.96-6.88(2H,m),6.74-6.68(1H,m),4.38-4.33(1H,m),4.22-4.13(1H,m),4.12-4.05(1H,m),3.25(1H,dd,J=16.0,4.7Hz),2.96(1H,dd,J=16.0,6.7Hz)。

[2148] MS(ESI)m/z:271.2(M+H)$^+$。

[2149] <步骤-2>:N^1-(二氢苯并哌喃-3-基)苯-1,2-二胺

[2150] 对在MeOH(2mL)和THF(4mL)中的N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺(102mg,0.377mmol,中间体-88的步骤-1)溶液进行排气并回填了N_2气体。对其添加了10%Pd/C(10mg)。对该混合物进行排气,回填H_2气体,并在室温、H_2气氛下进行了搅拌。1小时之后,对反应混合物进行排气,回填N_2气体,并通过硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行了真空浓缩来获得了91mg(99%的产率)的标题化合物。

[2151] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)delta 7.11-7.05(2H,m),6.84(1H,td,J=7.3,1.4Hz),6.80-6.76(1H,m),6.61(1H,dd,J=7.4,1.4Hz),6.56(1H,dd,J=7.3,1.6Hz),6.51(1H,td,

J＝7.4,1.6Hz),6.45(1H,td,J＝7.3,1.4Hz),4.50(2H,s),4.34(1H,d,J＝7.1Hz),4.28-4.23(1H,m),3.86-3.78(2H,m),3.11-3.04(1H,m),2.78(1H,dd,J＝15.8,8.1Hz)。

[2152] MS(ESI)m/z:241.2(M+H)$^+$。

[2153] <步骤-3>:1-(二氢苯并哌喃-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2154] 将在THF(2mL)中混合有N^1-(二氢苯并哌喃-3-基)苯-1,2-二胺(91mg,0.377mmol)及CDI(123mg,0.757mmol)的混合物在室温下搅拌了19小时。将该反应混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50％EtOAc/正己烷洗脱。通过用IPE(5mL)固化而纯化残留物。用IPE清洗所获得的固体来获得了86mg(85％的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[2155] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.01(1H,brs),7.21-7.15(1H,m),7.13-7.04(5H,m),6.97-6.91(2H,m),4.92-4.83(1H,m),4.70(1H,t,J＝10.5Hz),4.37(1H,ddd,J＝10.5,4.1,2.0Hz),3.78(1H,dd,J＝16.1,11.1Hz),3.12-3.05(1H,m)。

[2156] MS(ESI)m/z:267.2(M+H)$^+$。

[2157] 中间体-89:

[2158] 1′,2′-二甲基-2-氧代-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-羧酸叔丁酯

[2159] 使用5-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(182mg,米色固体)。

[2160] MS(ESI)m/z:379.2(M+H)$^+$。

[2161] 中间体-90:

[2162] 1′,3′-二甲基-2,2′-二氧代-2′,3′-二氢-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-羧酸叔丁酯

[2163] 使用5-溴-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为30％的标题化合物(棕色固体)。

[2164] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.95-7.91(1H,m),7.20-7.13(3H,m),7.10(1H,d,J＝1.8Hz),7.08(1H,d,J＝8.2Hz),6.92-6.88(1H,m),3.48(3H,s),3.43(3H,s),1.69(9H,s)。

[2165] MS(ESI)m/z:395.2(M+H)$^+$。

[2166] 中间体-91:

[2167] 3-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2168] 使用5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为23％的标题化合物。

[2169] MS(ESI)m/z:495.2(M+H)$^+$。

[2170] 中间体-92:

[2171] 1-(3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2172] 使用6-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通

过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法，经2个步骤制备了产率为20％的标题化合物。

[2173] MS(ESI)m/z:466.2(M+H)$^+$。

[2174] 中间体-93：

[2175] 1-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2176] 使用6-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶，通过与中间体-81的步骤-1及步骤-2类似的方法，经2个步骤制备了产率为51％的标题化合物(棕色胶状物)。

[2177] MS(ESI)m/z:450.3(M+H)$^+$。

[2178] 中间体-94：

[2179] 1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2180] <步骤-1>:5-溴-N-(2-硝基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-胺

[2181] 将在DMA(1mL)中混合有1-氟-2-硝基苯(50mg,0.354mmol)、5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-胺氢溴酸盐(104mg,0.354mmol)及碳酸钾(171mg,1.24mmol)的混合物在80℃下搅拌了6小时。冷却至室温之后，用EtOAc稀释反应混合物，用水清洗，用$MgSO_4$干燥，过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物，用5～40％EtOAc/正己烷洗脱，由此获得了118mg(定量产率)的标题化合物，为黄色油。

[2182] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.24(1H,d,J＝5.9Hz),8.19(1H,dd,J＝8.7,1.4Hz),7.48(1H,ddd,J＝8.7,7.8,1.4Hz),7.39(1H,s),7.33(1H,dd,J＝7.8,1.8Hz),7.12(1H,d,J＝8.2Hz),6.94(1H,d,J＝7.8Hz),6.72-6.66(1H,m),4.55-4.45(1H,m),3.44(2H,td,J＝16.1,7.2Hz),2.97(2H,td,J＝17.2,5.0Hz)。

[2183] <步骤-2>:N^1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)苯-1,2-二胺

[2184] 对在圆底烧瓶内EtOAc(1mL)中的5-溴-N-(2-硝基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-胺(118mg,0.354mmol,中间体-94的步骤-1)溶液进行排气并回填了N_2气体(3次)。对其添加了碳载10％Pd(38mg)。对所获得的混合物进行排气，回填氢气体，并在室温下剧烈搅拌了1小时。向反应混合物添加了1M盐酸(0.1mL)，并持续搅拌了1.5小时。用N_2替代H_2之后，用硅藻土垫过滤该混合物，并对滤液进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留油，用2～40％EtOAc/正己烷洗脱，由此获得了31mg(50％)的标题化合物，为紫色油。

[2185] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.25-7.20(2H,m),7.20-7.15(2H,m),6.88-6.82(1H,m),6.77(1H,d,J＝7.3Hz),6.74-6.67(2H,m),4.37-4.31(1H,m),3.70-3.30(4H,m),2.92(2H,dd,J＝16.0,4.6Hz)。

[2186] MS(ESI)m/z:225.3(M+H)$^+$。

[2187] <步骤-3>:1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2188] 向在THF(1.5mL)中的N^1-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)苯-1,2-二胺(40mg,0.178mmol,中间体-94的步骤-2)溶液添加了CDI(31mg,0.191mmol)，并在室温下搅拌了2天。用EtOAc稀释反应混合物，用水清洗，用$MgSO_4$干燥，过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物，用5～90％EtOAc/正己烷洗脱，由此获得了26mg(54％)的标题化合物，为米色固体。

[2189] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.43-8.24(1H,m),7.31-7.21(4H,m),7.09-7.04

(1H,m),7.02(1H,dd,J＝7.8,0.9Hz),6.93(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),6.68(1H,d,J＝8.7Hz),5.58-5.47(1H,m),3.50(2H,dd,J＝16.7,7.5Hz),3.43(2H,dd,J＝16.5,9.6Hz)。

[2190] MS(ESI)m/z:251.2$(M+H)^+$。

[2191] 中间体-95:

[2192] 1-(2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2193] <步骤-1>:5-溴-2,3-二甲基-2H-吲唑

[2194] 在0℃下,向在THF(1mL)和DMF(1mL)中的5-溴-3-甲基-1H-吲唑(116mg,0.551mmol)溶液添加了NaH(60％在油中,26mg,0.661mmol),并搅拌了20分钟。在0℃下,向反应混合物添加了碘甲烷(0.041mL、0.661mmol),并搅拌了15分钟。通过添加冰水淬灭反应,并用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用水清洗有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用10～70％EtOAc/正己烷洗脱来获得了20mg(16％)的标题化合物,为白色固体。

[2195] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.70(1H,d,J＝1.8Hz),7.49(1H,d,J＝9.1Hz),7.29(1H,dd,J＝9.1,1.8Hz),4.08(3H,s),2.56(3H,s)。

[2196] <步骤-2>:1-(2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2197] 将在DMA(1mL)中混合有1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(60mg,0.444mmol)、5-溴-2,3-二甲基-2H-吲唑(20mg,0.089mmol,中间体-95的步骤-1)、碘化铜(I)(42mg,0.222mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.048mL,0.444mmol)及Cs_2CO_3(217mg,0.666mmol)的混合物在100℃下搅拌之后在150℃下搅拌了16小时。冷却至室温之后,用EtOAc稀释反应混合物,用28％氨水溶液清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～10％甲醇/EtOAc洗脱来获得了9mg(36％)的标题化合物。

[2198] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.02(1H,s),7.78(1H,d,J＝8.9Hz),7.74(1H,d,J＝2.1Hz),7.35(1H,dd,J＝8.9,2.1Hz),7.15(1H,dd,J＝7.3,1.1Hz),7.10(1H,td,J＝7.3,1.1Hz),7.05(1H,td,J＝7.3,1.1Hz),6.98(1H,d,J＝7.3Hz),4.16(3H,s),2.64(3H,s)。

[2199] MS(ESI)m/z:279.3$(M+H)^+$。

[2200] 中间体-96:

[2201] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2202] 使用6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(44mg,0.222mmol)来替代5-溴-2,3-二甲基-2H-吲唑,通过与中间体-95的步骤-2类似的方法制备了产率为18％的标题化合物(10mg)。

[2203] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.76(1H,brs),8.49(1H,d,J＝1.4Hz),7.80(1H,d,J＝9.6Hz),7.76(1H,s),7.70(1H,s),7.34(1H,dd,J＝9.6,1.8Hz),7.20-7.07(3H,m),7.03(1H,d,J＝7.3Hz)。

[2204] MS(ESI)m/z:251.3$(M+H)^+$。

[2205] 中间体-97:

[2206] 1-(喹唑啉-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2207] 使用5-溴喹唑啉(46mg,0.222mmol)来替代5-溴-2,3-二甲基-2H-吲唑,通过与中间体-95的步骤-2类似的方法制备了产率为10％的标题化合物(6mg)。

[2208] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.43(1H,s),9.33(1H,s),8.88(1H,s),8.22(1H,d,J＝7.8Hz),8.09(1H,t,J＝7.8Hz),7.78(1H,d,J＝7.8Hz),7.22-7.00(3H,m),6.74(1H,d,J

＝7.8Hz)。

[2209] MS(ESI)m/z:263.3(M+H)$^+$。

[2210] 中间体-98:

[2211] 3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2212] <步骤-1>:2-((2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基)烟酸

[2213] 将在水(3mL)中混合有2-氯烟酸(150mg,0.95mmol)、2,3-二氢-1H-茚-5-胺(127mg,0.95mmol)及对甲苯磺酸水合物(91mg,0.47mmol)的混合物在100℃下搅拌了1天。对该混合物进行浓缩来获得了化合物,为粗产物。将粗产物用于下一个步骤中,而不进行纯化。

[2214] MS(ESI)m/z:255.3(M+H)$^+$。

[2215] <步骤-2>:3-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2216] 将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有2-((2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基)烟酸(粗产物,0.95mmol,中间体-98的步骤-1)、叠氮磷酸二苯酯(0.31mL,1.43mmol)及TEA(0.27mL,1.90mmol)的混合物在100℃下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～75％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了140mg(59％的产率,经2个步骤)的标题化合物,为淡黄色固体。

[2217] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.31-10.02(1H,m),8.07(1H,dd,J＝5.0,1.4Hz),7.46(1H,s),7.43-7.32(3H,m),7.03(1H,dd,J＝7.3,5.0Hz),3.08-2.90(4H,m),2.19-2.18(2H,m)。

[2218] MS(ESI)m/z:252.2(M+H)$^+$。

[2219] 中间体-99:

[2220] 3-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2221] <步骤-1>:2-((4-甲氧基苯基)氨基)烟酸

[2222] 将在水(3mL)中混合有2-氯烟酸(150mg,0.95mmol)、4-甲氧基苯胺(117mg,0.95mmol)及对甲苯磺酸水合物(91mg,0.47mmol)的混合物在100℃下搅拌了1天。对该混合物进行浓缩来获得了化合物,为粗产物。将粗产物用于下一个步骤中,而不进行纯化。

[2223] MS(ESI)m/z:245.3(M+H)$^+$。

[2224] <步骤-2>:3-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2225] 将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有2-((4-甲氧基苯基)氨基)烟酸(粗产物、0.95mmol,中间体-99的步骤-1),叠氮磷酸二苯酯(0.31mL,1.43mmol)及TEA(0.27mL,1.90mmol)的混合物在100℃下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物。收集沉淀物并用二异丙基醚清洗,由此获得了101mg(44％的产率,经2个步骤)的标题化合物,为淡黄色固体。

[2226] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.69(1H,brs),8.07(1H,dd,J＝5.0,1.4Hz),7.57(2H,d,J＝9.1Hz),7.35(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.08(2H,d,J＝9.1Hz),7.11-7.02(1H,m),3.87(3H,s)。

[2227] MS(ESI)m/z:242.3(M+H)$^+$。

[2228] 中间体-100:

[2229] 1-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2230] 使用1,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲唑(111mg,0.33mmol)来替代1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,通过与中间体-84类似的方法制备了产率为45%的标题化合物(41mg,棕色固体)。

[2231] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.79(1H,d,J=8.5Hz),7.54(1H,s),7.26(1H,m),7.16-7.04(4H,m),6.97(1H,d,J=7.5Hz),4.02(3H,s),2.61(3H,s)。

[2232] MS(ESI)m/z:279.2$(M+H)^+$。

[2233] 中间体-101:

[2234] N-甲基-5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2235] <步骤-1>:5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2236] 将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有2-溴-1-甲基-3-硝基苯(142mg,0.66mmol)、5-氨基吡啶甲酸甲酯(100mg,0.66mmol)、$Pd_2(dba)_3$(48mg,0.053mmol)、Xantphos(61mg,0.11mmol)及K_3PO_4(279mg,1.31mmol)的混合物在80℃下搅拌了1天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了170mg(90%的产率)的标题化合物,为橙色胶状物。

[2237] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.22(1H,d,J=2.3Hz),8.05-7.93(3H,m),7.54(1H,d,J=7.8Hz),7.31-7.23(1H,m),6.90(1H,dd,J=8.2,2.3Hz),3.97(3H,s),2.17(3H,s)。

[2238] MS(ESI)m/z:288.3$(M+H)^+$。

[2239] <步骤-2>:5-((2-氨基-6-甲基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2240] 使用5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(170mg,0.59mmol,中间体-101的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(152mg,棕色胶状物)。

[2241] MS(ESI)m/z:258.3$(M+H)^+$。

[2242] <步骤-3>:5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2243] 使用5-((2-氨基-6-甲基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(152mg,0.59mmol,中间体-101的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了定量产率的标题化合物(167mg,棕色固体)。

[2244] MS(ESI)m/z:284.2$(M+H)^+$。

[2245] <步骤-4>:N-甲基-5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2246] 使用5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(中间体-101的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了定量产率的标题化合物(166mg,棕色固体)。

[2247] MS(ESI)m/z:283.1$(M+H)^+$。

[2248] 中间体-102:

[2249] 5-(6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2250] <步骤-1>:5-((5-氟-2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2251] 使用2-溴-4-氟-1-硝基苯来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为16%的标题化合物(32mg,橙色胶状物)。

[2252] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.69(1H,brs),8.70(1H,d,J=2.3Hz),8.32(1H,dd,J=9.2,5.9Hz),8.21(1H,d,J=8.7Hz),7.76(1H,dd,J=8.2,2.7Hz),6.99(1H,dd,J=10.5,2.7Hz),6.72-6.64(1H,ddd,J=9.2,8.7,2.7Hz),4.04(3H,s)。

[2253] MS(ESI)m/z:292.2$(M+H)^+$。

[2254] <步骤-2>:5-((2-氨基-5-氟苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2255] 使用5-((5-氟-2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(31mg,0.11mmol,中间体-102的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了产率为97%的标题化合物(27mg,淡黄色胶状物)。

[2256] MS(ESI)m/z:262.2$(M+H)^+$。

[2257] <步骤-3>:5-(6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2258] 将在THF(3mL)中混合有5-((2-氨基-5-氟苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(27mg,0.10mmol,中间体-102的步骤-2)及CDI(34mg,0.21mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用1M盐酸淬冷该混合物。收集沉淀物并用二异丙基醚清洗,由此获得了17mg(57%的产率)的标题化合物,为灰色固体。

[2259] MS(ESI)m/z:288.2$(M+H)^+$。

[2260] <步骤-4>:5-(6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2261] 使用5-(6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(17mg,0.059mmol,中间体-102的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了产率为95%的标题化合物(16mg,灰色固体)。

[2262] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.90-8.80(2H,m),8.23-8.16(2H,m),7.13-7.05(2H,m),6.97-6.90(1H,m),2.86(3H,d,J=5.0Hz)。未能观测到因NH产生的信号。

[2263] MS(ESI)m/z:287.1$(M+H)^+$。

[2264] 中间体-103:

[2265] 5-(5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2266] <步骤-1>:5-((4-甲氧基-2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2267] 使用1-溴-4-甲氧基-2-硝基苯(153mg,0.66mmol)来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为41%的标题化合物(82mg,橙色胶状物)。

[2268] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.09(1H,s),8.60(1H,d,J=2.3Hz),8.12(1H,d,J=8.7Hz),7.68(1H,d,J=2.7Hz),7.60(1H,dd,J=8.2,2.7Hz),7.42(1H,d,J=9.1Hz),7.18(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),4.01(3H,s),3.87(3H,s)。

[2269] MS(ESI)m/z:304.2$(M+H)^+$。

[2270] <步骤-2>:5-((2-氨基-4-甲氧基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2271] 使用甲基5-((4-甲氧基-2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(82mg,0.27mmol,中间体-103的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似

的方法制备了定量产率的标题化合物(74mg,棕色胶状物)。

[2272] MS(ESI)m/z:274.2(M+H)$^+$。

[2273] <步骤-3>:5-(5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2274] 使用5-((2-氨基-4-甲氧基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(74mg,0.27mmol,中间体-103的步骤-2)来替代5-((2-氨基-5-氟苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-102的步骤-3类似的方法制备了产率为42%的标题化合物(34mg,灰色固体)。

[2275] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.35(1H,brs),8.98(1H,t,J=1.8Hz),8.22(2H,d,J=1.8Hz),7.15(1H,d,J=8.7Hz),6.69(1H,d,J=2.7Hz),6.64(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),3.92(3H,s),3.76(3H,s)。

[2276] MS(ESI)m/z:300.2(M+H)$^+$。

[2277] <步骤-4>:5-(5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2278] 使用5-(5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(34mg,0.11mmol,中间体-103的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了产率为97%的标题化合物(34mg,灰色固体)。

[2279] MS(ESI)m/z:299.1(M+H)$^+$。

[2280] 中间体-104:

[2281] 6-溴-3-(环丙基甲基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮

[2282] 在0℃下,向在DMF(1.8mL)和THF(0.2mL)中的6-溴苯并[d]噁唑-2(3H)-酮(100mg,0.467mmol)和(溴甲基)环丙烷(0.054mL,0.561mmol)搅拌溶液添加了NaH(60%在油中,22mg,0.561mmol),并在室温下搅拌了15分钟。向反应混合物添加了碘化钠(30mg,0.200mmol),并在室温下搅拌了一夜。用EtOAc稀释反应混合物之后,通过添加冰水淬灭反应。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并在减压下进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～25%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了99mg(79%)的标题化合物,为无色油。

[2283] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.38(1H,d,J=1.8Hz),7.33(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),6.91(1H,d,J=8.2Hz),3.70(2H,d,J=7.3Hz),1.28-1.16(1H,m),0.65-0.58(2H,m),0.46-0.40(2H,m)。

[2284] 中间体-105:

[2285] N,4-二甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2286] <步骤-1>:4-甲基-5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2287] 使用1-溴-2-硝基苯来分别替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯及5-氨基-4-甲基吡啶甲酸甲酯来分别替代5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为66%的标题化合物(固体)。

[2288] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.34(1H,s),8.72(1H,s),8.26(1H,dd,J=8.5,1.6Hz),8.11(1H,s),7.45(1H,ddd,J=8.6,7.2,1.6Hz),7.09(1H,dd,J=8.5,1.1Hz),6.93(1H,ddd,J=8.4,6.8,1.2Hz),4.02(3H,s),2.40(3H,s)。

[2289] MS(ESI)m/z:288.1(M+H)$^+$。

[2290] <步骤-2>:5-((2-氨基苯基)氨基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯

[2291] 使用4-甲基-5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(中间体-105的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了接近定量产率的标题化合物(固体)。

[2292] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.94(1H,s),7.91(1H,s),7.12-7.06(2H,m),6.89(1H,d,J=7.3Hz),6.81(1H,td,J=7.6,1.2Hz),5.55(1H,br),3.94(3H,s),3.00(2H,br),2.33(3H,s)。

[2293] MS(ESI)m/z:258.2$(M+H)^+$。

[2294] <步骤-3>:4-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2295] 向在MeCN(20mL)中混合有5-((2-氨基苯基)氨基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯(611mg,2.38mmol,中间体-105的步骤-2)的混合物添加了CDI(2.44g,15.04mmol),并在室温下搅拌了一夜。用1M盐酸及饱和碳酸氢钠水溶液稀释该混合物,用DCM进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,制备了接近定量产率的标题化合物(672mg,固体)。

[2296] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.23(1H,br),8.74(1H,s),8.24(1H,s),7.21-7.12(2H,m),7.07(1H,td,J=7.5,1.8Hz),6.72(1H,d,J=7.8Hz),4.07(3H,s),2.39(3H,s)。

[2297] MS(ESI)m/z:284.1$(M+H)^+$。

[2298] <步骤-4>:N,4-二甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2299] 使用4-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(中间体-105的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了产率为95%的标题化合物(固体)。

[2300] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.32(1H,s),8.53(1H,s),8.29(1H,s),8.04(1H,brd,J=5.0Hz),7.21-7.10(2H,m),7.06(1H,td,J=7.5,1.8Hz),6.69(1H,d,J=7.8Hz),3.08(3H,d,J=5.0Hz),2.35(3H,s)。

[2301] MS(ESI)m/z:283.1$(M+H)^+$。

[2302] 中间体-106:

[2303] 3-(苯并[d]噻唑-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2304] 使用苯并[d]噻唑-6-胺来替代4-甲氧基苯胺,通过与中间体-99的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物(固体)。

[2305] MS(ESI)m/z:269.1$(M+H)^+$。

[2306] 中间体-107:

[2307] 1-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2308] <步骤-1>:3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲唑

[2309] 将在1,4-二噁烷(0.5mL)中混合有6-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(136mg,0.461mmol)、双(频哪醇合)二硼(234mg,0.921mmol)、乙酸钾(90mg,0.921mmol)、乙酸钯(II)(10mg,0.046mmol)及2-(二环己基膦)联苯基(32mg,0.092mmol)的混合物在80℃下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用6～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了127mg(81%的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[2310] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.95(1H,s),7.63(1H,dd,J=8.0,1.0Hz),7.55(1H,

d,J＝8.0Hz),5.71(1H,dd,J＝10.0,2.5Hz),4.11-4.05(1H,m),3.77(1H,td,J＝11.5,2.5Hz),2.68-2.60(1H,m),2.57(3H,s),2.18-2.09(1H,m),2.02-1.92(1H,m),1.86-1.68(2H,m),1.66-1.58(1H,m),1.38(12H,s)。

[2311] MS(ESI)m/z:343.2(M+H)$^+$。

[2312] <步骤-2>:1-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2313] 使用3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲唑来替代1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,通过与中间体-84类似的方法制备了定量产率的标题化合物。

[2314] MS(ESI)m/z:349.2(M+H)$^+$。

[2315] 中间体-108:

[2316] 1′-甲基-1′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-2(3H)-酮

[2317] 使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(184mg,0.714mmol)来替代1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,通过与中间体-84类似的方法制备了产率为21％的标题化合物(40mg,棕色固体)。

[2318] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.98(1H,s),7.95(1H,s),7.56(1H,d,J＝8.2Hz),7.50(1H,d,J＝8.2Hz),7.17-6.96(5H,m),3.92(3H,s)。

[2319] MS(ESI)m/z:265.2(M+H)$^+$。

[2320] 中间体-109:

[2321] 3′-甲基-3′H-[1,5′-联苯并[d]咪唑]-2(3H)-酮

[2322] 使用1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(114mg,0.441mmol)来替代1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,通过与中间体-84类似的方法制备了产率为55％的标题化合物(64mg,棕色固体)。

[2323] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.97(1H,s),7.95(1H,d,J＝8.0Hz),7.62(1H,d,J＝2.0Hz),7.42(1H,dd,J＝8.0,2.0Hz),7.17-6.98(5H,m),3.89(3H,s)。

[2324] MS(ESI)m/z:265.2(M+H)$^+$。

[2325] 中间体-110:

[2326] 1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[2327] <步骤-1>:N^4-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-基)吡啶-3,4-二胺

[2328] 将在MeOH(1mL)中混合有4-氯-3-硝基吡啶(25mg,0.16mmol)、5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-胺氢溴酸盐(46mg,0.16mmol)、TEA(0.078mL,0.57mmol)的混合物在60℃下搅拌了一夜。将反应混合物冷却至室温之后,添加了氯化锡(II)(269mg,1.42mmol),并在室温下搅拌了1小时。利用氨基官能化硅胶柱色谱法纯化该混合物,用100％EtOAc洗脱,由此获得了31mg(64％的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[2329] MS(ESI)m/z:304.1(M+H)$^+$。

[2330] <步骤-2>:1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[2331] 将在MeCN(1mL)中混合有N^4-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-基)吡啶-3,4-二胺(31mg,

0.10mmol,中间体-110的步骤-1)及CDI(164mg,1.01mmol)的混合物在室温下搅拌了2天。对反应混合物进行浓缩之后向残留物添加了水。用EtOAc对所获得的混合物进行萃取,并进行了浓缩。所获得的残留物通过硅胶柱色谱法纯化,用24～100%EtOAc/正己烷洗脱之后用100%MeOH洗脱,由此获得了34mg(定量产率)的标题化合物,为棕色固体。

[2332] MS(ESI)m/z:330.1$(M+H)^+$。

[2333] 中间体-111:

[2334] 3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2335] 使用3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-胺及2-氟-3-硝基吡啶来替代5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-胺及4-氯-3-硝基吡啶,通过与中间体-110的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为81%的标题化合物(棕色胶状物)。

[2336] MS(ESI)m/z:350.3$(M+H)^+$。

[2337] 中间体-112:

[2338] 1-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2339] <步骤-1>:2-硝基-N-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)苯胺

[2340] 将在1,4-二噁烷(5mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(163mg,0.81mmol)、4-(吡啶-4-基氧基)苯胺(150mg,0.81mmol)、$Pd_2(dba)3$(37mg,0.040mmol)、Xantphos(47mg,0.081mmol)及Cs_2CO_3(525mg,1.61mmol)的混合物在80℃下搅拌了一夜。用硅藻土垫过滤该混合物,并用EtOAc清洗。用H_2O稀释滤液,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用0～70%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了211mg(85%的产率)的标题化合物,为固体。

[2341] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.47(1H,brs),8.50(2H,dd,J=4.6,1.4Hz),8.22(1H,dd,J=8.6,1.4Hz),7.41(1H,ddd,J=8.7,6.8,2.3Hz),7.34(2H,dd,J=6.8,2.3Hz),7.20(1H,dd,8.7,1.4Hz),7.15(2H,dd,J=6.8,2.3Hz),6.88(2H,dd,4.6,1.4Hz),6.81(1H,ddd,J=8.7,6.8,1.4Hz)。

[2342] MS(ESI)m/z:308.1$(M+H)^+$。

[2343] <步骤-2>:N^1-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)苯-1,2-二胺

[2344] 使用2-硝基-N-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)苯胺(212mg,0.69mmol,中间体-112的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了产率为94%的标题化合物(179mg)。

[2345] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.42(2H,dd,J=5.04,1.8Hz),7.13(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.04(1H,td,J=7.8,1.4Hz),6.95(2H,dd,J=6.9,2.3Hz),6.83(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),6.81(2H,dd,J=7.8,1.4Hz),6.81-6.80(1H,m),6.77(2H,dd,J=6.9,2.3Hz),5.23(1H,s),3.80(2H,brs)。未能观测到因NH产生的信号。

[2346] MS(ESI)m/z:278.0$(M+H)^+$。

[2347] <步骤-3>:1-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2348] 使用N^1-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)苯-1,2-二胺(179mg,0.64mmol,中间体-112的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为95%的标题化合物(186mg)。

[2349] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.49(2H,dd,J＝4.6,1.4Hz),7.62(2H,dd,J＝6.4,1.8Hz),7.35(2H,dd,J＝6.4,1.8Hz),7.07-7.05(2H,m),7.03-7.01(2H,m),7.00(2H,dd,J＝4.6,1.4Hz)。未能观测到因NH产生的信号。

[2350] MS(ESI)m/z:303.9$(M+H)^{+}$。

[2351] 中间体-113:

[2352] 1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2353] <步骤-1>:((1r,4r)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)甲基甲磺酸盐

[2354] 在0℃下,向((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,4.4mmol)及吡啶(690mg,8.7mmol)的混合物添加了甲基磺酸酐(990mg,5.7mmol),并在室温下搅拌了一夜。向该混合物添加水,用DCM进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,制备了接近定量产率的标题化合物(1.37g,固体)。

[2355] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 4.39(1H,br),4.03(2H,d,J＝6.9Hz),3.50-3.26(1H,m),3.00(3H,s),2.18-1.97(2H,m),1.95-1.79(2H,m),1.79-1.64(1H,m),1.44(9H,s),1.22-1.03(4H,m)。

[2356] MS(ESI)m/z:308.0$(M+H)^{+}$。

[2357] <步骤-2>:((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[2358] 使用((1r,4r)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)甲基甲磺酸盐(中间体-113的步骤-1)及中间体-12来替代甲磺酸酯-1及3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯,通过与中间体-54类似的方法制备了产率为95%的标题化合物(固体)。

[2359] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.34(1H,d,J＝2.3Hz),7.75(1H,dd,J＝8.7,2.7Hz),7.19-6.99(4H,m),6.90(1H,d,J＝8.7Hz),4.44-4.24(1H,m),4.00(3H,s),3.77(2H,d,J＝6.9Hz),3.41(1H,br),2.03(2H,brd,J＝11.9Hz),1.96-1.73(3H,m),1.43(9H,s),1.35-1.16(2H,m),1.16-0.98(2H,m)。

[2360] MS(ESI)m/z:453.1$(M+H)^{+}$。

[2361] <步骤-3>:1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2362] 将在4M的HCl及1,4-二噁烷(30mL)中的((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.92g,4.24mmol,中间体-113的步骤-2)在室温下搅拌了1小时。真空去除溶剂,制备了接近定量产率的标题化合物(1.66g,HCl盐)。

[2363] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.26(1H,d,J＝2.3Hz),7.71-7.62(1H,m),7.12-7.03(1H,m),7.02-6.90(3H,m),6.85-6.78(1H,m),3.90(3H,d,J＝3.2Hz),3.70(2H,brd,J＝6.9Hz),2.57(1H,br),1.87-1.66(5H,m),1.28-0.82(4H,m)。未能观测到因NH_2产生的信号。

[2364] MS(ESI)m/z:353.0$(M+H)^{+}$。

[2365] 中间体-114:

[2366] N-甲基-5-(5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2367] 使用1-溴-4-甲基-2-硝基苯来替代2-溴-4-氟-1-硝基苯,通过与中间体-102的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为76%的标题化合物(棕色固体)。

[2368] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.86(1H,t,J=1.8Hz),8.84(1H,brq,J=5.0Hz),8.19(2H,d,J=1.8Hz),7.06(1H,d,J=8.2Hz),6.93(1H,s),6.87(1H,d,J=8.2Hz),2.85(3H,d,J=5.0Hz),2.34(3H,s)。未能观测到因NH产生的信号。

[2369] MS(ESI)m/z:283.3$(M+H)^+$。

[2370] 中间体-115:

[2371] 5-(5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2372] 使用1-溴-4-氟-2-硝基苯来替代2-溴-4-氟-1-硝基苯,通过与中间体-102的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为63%的标题化合物(灰色固体)。

[2373] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.86(1H,t,J=1.8Hz),8.85(1H,q,J=5.0Hz),8.19(2H,d,J=1.8Hz),7.14(1H,dd,J=8.7,4.6Hz),6.99(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),6.87(1H,ddd,J=10.1,8.7,2.3Hz),2.85(3H,d,J=5.0Hz)。未能观测到因NH产生的信号。

[2374] MS(ESI)m/z:287.3$(M+H)^+$。

[2375] 中间体-116:

[2376] 1-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2377] <步骤-1>:1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吲唑

[2378] 将在DMF(10mL)中混合有3-甲基-5-硝基-1H-吲唑(2.00g,11.29mmol)、2-碘乙醇(2.91g,16.93mmol)及Cs_2CO_3(6.62g,20.32mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向该混合物添加水,用EtOAc/己烷=4/1进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,获得了2-(3-甲基-5-硝基-1H-吲唑-1-基)乙醇及2-(3-甲基-5-硝基-2H-吲唑-2-基)乙醇的混合物。接着,在0℃下,向在DCM(20mL)中的混合物添加了DIEA(7.30g,56.4mmol)和氯甲基甲基醚(2.73g,33.9mmol),并在室温下搅拌了一夜。向该混合物添加水,用DCM进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此制备了产率为66%的标题化合物(1.97g,固体)。

[2379] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.64(1H,d,J=1.8Hz),8.24(1H,dd,J=9.1,2.3Hz),7.49(1H,d,J=9.1Hz),4.55(2H,t,J=5.3Hz),4.51(2H,s),3.97(2H,t,J=5.3Hz),3.15(3H,s),2.63(3H,s)。

[2380] MS(ESI)m/z:266.0$(M+H)^+$。

[2381] <步骤-2>:1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-胺

[2382] 向在MeOH(30mL)中混合有1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-5-硝基-1H-吲唑(1.97g,7.43mmol,中间体-116的步骤-1)的混合物添加了Os/C(100mg)和水合肼(5.58g,111mmol),并在60℃下搅拌了4小时。使该混合物通过硅藻土,并真空去除溶剂,由此获得了产率为89%的标题化合物(1.56g,固体)。

[2383] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.23(1H,dd,J=8.2,1.4Hz),6.84(1H,dd,J=8.7,

1.8Hz),6.83(1H,d,J＝1.2Hz),4.51(2H,s),4.43(2H,t,J＝5.5Hz),3.92(2H,t,J＝5.5Hz),3.65(2H,br),3.18(3H,s),2.47(3H,s)。

[2384] MS(ESI)m/z:236.0$(M+H)^+$。

[2385] <步骤-3>:1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺

[2386] 使用1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-胺(中间体-116的步骤-2)及1-溴-2-硝基苯来替代5-氨基吡啶甲酸甲酯及2-溴-1-甲基-3-硝基苯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为96%的标题化合物(固体)。

[2387] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.55(1H,s),8.22(1H,dd,J＝8.8,1.2Hz),7.57-7.51(1H,m),7.49(1H,d,J＝9.2Hz),7.33(1H,ddd,J＝9.2,6.8.0.8Hz),7.27(1H,dd,J＝9.2,1.6Hz),6.99(1H,dd,J＝8.7,1.0Hz),6.73(1H,ddd,J＝8.0,6.8.1.6Hz),4.55(2H,s),4.53(2H,t,J＝5.6Hz),3.99(2H,t,J＝5.5Hz),3.22(3H,s),2.56(3H,s)。

[2388] MS(ESI)m/z:356.9$(M+H)^+$。

[2389] <步骤-4>:N^1-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)苯-1,2-二胺

[2390] 向在MeOH(30mL)中混合有1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-N-(2-硝基苯基)-1H-吲唑-5-胺(2.26g,6.34mmol,中间体-116的步骤-3)及Os/C(100mg)的混合物添加了水合肼(6.64g,133mmol),并在60℃下搅拌了一夜。使该混合物通过硅藻土,并真空去除溶剂。用水稀释该混合物,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,制备了接近定量产率的标题化合物(2.09g,固体)。

[2391] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.30(1H,d,J＝8.2Hz),7.09-6.93(3H,m),6.89(1H,d,J＝1.4Hz),6.81(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),6.75(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),5.24(1H,s),4.53(2H,s),4.46(2H,t,J＝5.7Hz),3.93(2H,t,J＝5.7Hz),3.76(2H,br),3.21(3H,s),2.46(3H,s)。

[2392] MS(ESI)m/z:326.9$(M+H)^+$。

[2393] <步骤-5>:1-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2394] 使用N^1-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)苯-1,2-二胺(2.09g,6.40mmol,中间体-116的步骤-4)来替代5-((2-氨基苯基)氨基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-105的步骤-3类似的方法制备了产率为87%的标题化合物(固体)。

[2395] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.38(1H,br),7.80(1H,d,J＝1.8Hz),7.59(1H,d,J＝9.6Hz),7.49(1H,dd,J＝9.1,1.8Hz),7.19-7.02(3H,m),6.95(1H,d,J＝7.3Hz),4.57(4H,t,J＝4.8Hz),4.00(2H,t,J＝5.5Hz),3.26(3H,s),2.59(3H,s)。

[2396] MS(ESI)m/z:352.9$(M+H)^+$。

[2397] 中间体-117:

[2398] 3-(2-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2399] 使用2-氯苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为96%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2400] MS(ESI)m/z:246.3$(M+H)^+$。

[2401] 中间体-118:

[2402] 5-(7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2403] <步骤-1>:5-((2-氟-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2404] 将在DMSO(3mL)中混合有5-氨基吡啶甲酸甲酯(105mg,0.69mmol)、1,2-二氟-3-硝基苯(105mg,0.66mmol)及Cs_2CO_3(428mg,1.31mmol)的混合物在室温下搅拌了5小时。用H_2O稀释该混合物,并用EtOAc进行了3次萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用0～60%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了52mg(27%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[2405] MS(ESI)m/z:292.0$(M+H)^+$。

[2406] <步骤-2>:5-((2-氨基-6-氟苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2407] 使用5-((2-氟-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(52mg,0.18mmol,中间体-118的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(49mg)的标题化合物。

[2408] MS(ESI)m/z:262.1$(M+H)^+$。

[2409] <步骤-3>:5-(7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2410] 使用甲基5-((2-氨基-6-氟苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(49mg,0.18mmol,中间体-118的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为44%的标题化合物(24mg)。

[2411] MS(ESI)m/z:288.0$(M+H)^+$。

[2412] <步骤-4>:5-(7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2413] 使用5-(7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(24mg,0.083mmol,中间体-118的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了定量产率的标题化合物(24mg)。

[2414] MS(ESI)m/z:287.1$(M+H)^+$。

[2415] 中间体-119:

[2416] 1-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2417] 使用1-氟-2-硝基苯及2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙胺来替代1,2-二氟-3-硝基苯及5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-118的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为54%的标题化合物。

[2418] MS(ESI)m/z:243.1$(M+H)^+$。

[2419] 中间体-120:

[2420] 1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[2421] 使用4-氯烟酸及2,3-二氢-1H-茚-4-胺来替代2-氯烟酸及2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为39%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2422] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.38(1H,brs),8.29(1H,s),8.15(1H,d,J＝5.0Hz),7.38(1H,d,J＝7.3Hz),7.33(1H,t,J＝7.3Hz),7.21(1H,d,J＝7.3Hz),6.77(1H,d,J＝5.0Hz),3.03-2.95(2H,m),2.82-2.71(1H,m),2.65-2.53(1H,m),2.09-1.93(2H,m)。

[2423] MS(ESI)m/z:252.3$(M+H)^+$。

[2424] 中间体-121:

[2425] 5-(3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2426] 使用中间体-87来替代中间体-12,通过与中间体-113的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为92%的标题化合物(固体)。

[2427] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.84(1H,d,J=1.8Hz),8.37(1H,d,J=8.7Hz),8.10(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),8.01(1H,brd,J=4.6Hz),7.25-7.01(4H,m),3.80(2H,d,J=6.8Hz),3.07(3H,d,J=5.6Hz),2.78-2.53(1H,m),1.98-1.66(5H,m),1.33-0.88(4H,m)。未能观测到因NH_2产生的信号。

[2428] MS(ESI)m/z:380.1$(M+H)^+$。

[2429] 中间体-122:

[2430] 3-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2431] <步骤-1>:N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-硝基吡啶-2-胺

[2432] 向在DMF(65mL)中混合有(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(2.53g,15.14mmol)、2-氯-3-硝基吡啶(2.0g,12.61mmol)及TEA(5.27mL、37.8mmol)在室温下搅拌了4小时。将该混合物在50℃下搅拌了2.5小时。将该混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～15%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了3.11g(85%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[2433] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.68(1H,brs),8.43(1H,dd,J=4.3,1.8Hz),8.40(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),7.27-7.23(1H,m),6.61(1H,dd,J=8.2,4.3Hz),6.49(1H,d,J=2.5Hz),6.43(1H,dd,J=8.2,2.5Hz),4.78(2H,d,J=5.7Hz),3.88(3H,s),3.80(3H,s)。

[2434] MS(ESI)m/z:290.4$(M+H)^+$。

[2435] <步骤-2>:N^2-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶-2,3-二胺

[2436] 对在EtOAc(90mL)中的N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-硝基吡啶-2-胺(3.11g,10.75mmol,中间体-122的步骤-1)溶液进行排气并回填了N_2气体。对其添加了10%Pd/C(311mg)和5%铂/氧化铝(311mg)。对该混合物进行排气,回填H_2气体,并在室温、H_2气氛下进行了搅拌。1.5小时之后,对反应混合物进行排气,回填N_2气体,并通过硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行真空浓缩来获得了2.75g(99%的产率)的标题化合物。

[2437] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.78(1H,dd,J=5.0,1.6Hz),7.30-7.21(1H,m),6.84(1H,dd,J=7.3,1.6Hz),6.53(1H,dd,J=7.3,5.0Hz),6.49(1H,d,J=2.3Hz),6.45(1H,dd,J=8.1,2.3Hz),4.61-4.47(3H,m),3.84(3H,s),3.80(3H,s),3.18(2H,brs)。

[2438] MS(ESI)m/z:260.4$(M+H)^+$。

[2439] <步骤-3>:3-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2440] 向在THF(75mL)中混合有N^2-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶-2,3-二胺(2.66g,10.27mmol,中间体-122的步骤-2)及CDI(3.33g,20.55mmol)的混合物在室温下搅拌了16小时。将该混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。用IPE清洗了所获得的固体。将残留物倒入EtOAc和饱和柠檬酸水溶液中。通过过滤收集沉淀物,用EtOAc(10mL)清洗并干燥,由此获得了2.23g(76%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[2441] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.28(1H,brs),8.05(1H,dd,J=5.2,1.4Hz),7.31-

7.22(1H,m),7.02-6.94(2H,m),6.45(1H,d,J＝2.5Hz),6.37(1H,dd,J＝8.4,2.3Hz),5.17(2H,s),3.83(3H,s),3.76(3H,m)。

[2442] MS(ESI)m/z:286.4$(M+H)^+$。

[2443] 中间体-123:

[2444] 5-溴-2-乙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[2445] 将在DMF(2mL)中混合有5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100mg,0.505mmol)、碘乙烷(0.045mL,0.555mmol)及碳酸铯(411mg,1.26mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。用EtOAc稀释反应混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～25％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了15mg(13％)的标题化合物,为淡黄色固体。

[2446] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.67(1H,d,J＝2.3Hz),8.17(1H,d,J＝2.3Hz),7.90(1H,s),4.51(2H,q,J＝7.3Hz),1.66(3H,t,J＝7.3Hz)。

[2447] 中间体-124:

[2448] 1-(2-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2449] <步骤-1>:1-(3-溴吡啶-2-基)-3-(2-氯苯基)脲

[2450] 将在THF(3mL)中混合有1-氯-2-异氰酸基苯(107mg,0.69mmol)及3-溴吡啶-2-胺(100mg,0.58mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。对该混合物进行浓缩来获得了化合物,为粗产物。将粗产物用于下一个步骤中,而不进行纯化。

[2451] MS(ESI)m/z:326.3$(M+H)^+$。

[2452] <步骤-2>:1-(2-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2453] 将在DMSO(1mL)中混合有1-(3-溴吡啶-2-基)-3-(2-氯苯基)脲(粗产物,0.58mmol,中间体-124的步骤-1)、CuI(132mg,0.69mmol)及1,10-邻二氮杂菲(125mg,0.69mmol)的混合物在100℃下搅拌了1天。用28％氨水溶液稀释了该混合物。收集沉淀物并用二异丙基醚清洗,由此获得了142mg(定量产率,经2个步骤)的标题化合物,为棕色固体。

[2454] MS(ESI)m/z:246.4$(M+H)^+$。

[2455] 中间体-125:

[2456] 1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2457] 使用1-异氰酸基-2-(三氟甲基)苯来替代1-氯-2-异氰酸基苯,通过与中间体-124的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为56％的标题化合物(淡黄色固体)。

[2458] MS(ESI)m/z:280.4$(M+H)^+$。

[2459] 中间体-126:

[2460] 5-(6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[2461] 使用2-碘-4-甲氧基-1-硝基苯来替代2-溴-4-氟-1-硝基苯,通过与中间体-102的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为27％的标题化合物(灰色固体)。

[2462] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 10.28(1H,brs),8.86(1H,t,J＝1.8Hz),8.84(1H,q,J＝5.0Hz),8.20(2H,d,J＝2.3Hz),7.01(1H,d,J＝8.7Hz),6.75-6.65(2H,m),3.71(3H,s),2.85(3H,d,J＝5.0Hz)。

[2463] MS(ESI)m/z:299.5$(M+H)^+$。

[2464] 中间体-127:

[2465] 1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2466] 使用中间体-13来替代中间体-12,通过与中间体-113的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为88%的标题化合物。

[2467] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.91(1H,,dJ=2.3Hz),8.39(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),8.03(2H,brs),7.82(1H,d,J=8.2Hz),7.34(1H,d,J=7.8Hz),7.20-7.15(2H,m),7.11-7.06(1H,m),3.74(2H,d,J=6.9Hz),2.91(1H,brs),2.70(3H,s),1.94-1.92(2H,m),1.76-1.73(3H,m),1.29-1.12(4H,m)。

[2468] MS(ESI)m/z:337.2$(M+H)^{+}$。

[2469] 中间体-128:

[2470] 1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-3-(吡啶-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2471] 使用1-(吡啶-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮来替代中间体-12,通过与中间体-113的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物。

[2472] 中间体-129:

[2473] 1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-3-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2474] 使用1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮来替代中间体-12,通过与中间体-113的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物。

[2475] MS(ESI)m/z:337.2$(M+H)^{+}$。

[2476] 中间体-130:

[2477] 1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2478] 使用1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮来替代中间体-12,通过与中间体-113的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物。

[2479] MS(ESI)m/z:337.2$(M+H)^{+}$。

[2480] 中间体-131:

[2481] 1-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2482] 使用1-(2-氧代-2-苯基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮来替代中间体-12,通过与中间体-113的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为46%的标题化合物(白色固体)。

[2483] 中间体-132:

[2484] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[2485] 使用甲磺酸酯-3来替代甲磺酸酯-1,通过与实施例9的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为61%的标题化合物(固体)。

[2486] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 10.76(1H,s),8.79(1H,d,J=1.8Hz),8.51(1H,d,J=7.8Hz),8.16(1H,d,J=2.3Hz),7.12-7.03(1H,m),6.97-6.87(3H,m),3.67-3.51(1H,

m),3.57(2H,d,J＝6.9Hz),1.89-1.76(2H,m),1.76-1.51(3H,m),1.20-1.00(4H,m)。

[2487] MS(ESI)m/z:453.2(M+H)$^+$。

[2488] 中间体-133:

[2489] 5-溴-2-乙基-3-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[2490] 在0℃下,向在THF(2mL)中的5-溴-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100mg,0.472mmol)溶液添加了在THF(0.37mL,0.707mmol)中的1.9M双(三甲基硅基)氨基钠溶液,并搅拌了5分钟。对其添加了碘乙烷(0.057mL),在0℃下搅拌30分钟之后在室温下搅拌了4小时。通过添加饱和氯化铵水溶液淬灭该反应。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用盐水清洗有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了94mg(83%)的标题化合物,为棕色胶状物。

[2491] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.63(1H,d,J＝2.3Hz),8.07(1H,d,J＝2.3Hz),4.42(2H,q,J＝7.3Hz),2.59(3H,s),1.58(3H,t,J＝7.3Hz)。

[2492] 中间体-134:

[2493] 1-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2494] 将在NMP(2mL)中混合有1-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(50mg,0.20mmol,中间体-57的步骤-1)、甲胺盐酸盐(68mg,1.01mmol)、DIEA(262mg,2.03mmol)及DBU(154mg,1.01mmol)的混合物在220℃下照射微波30分钟,用饱和碳酸氢钠水溶液稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了真空浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了48mg(99%的产率)的标题化合物,为固体。

[2495] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.57(1H,d,J＝1.8Hz),7.89(1H,d,J＝1.4Hz),7.44-7.41(1H,m),7.15-7.08(3H,m),4.84(1H,brs),3.07(3H,d,J＝5.5Hz)。

[2496] MS(ESI)m/z:256.5(M+H)$^+$。

[2497] 中间体-135:

[2498] (S)-1-(6-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2499] <步骤-1>:1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2500] 将在4M的HCl-二噁烷(30mL)中混合有3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(840mg,2.55mmol,中间体-15的步骤-1)的混合物在室温下搅拌了3小时。对该混合物进行了浓缩。将残留物悬浮于二异丙基醚中,并通过过滤收集了沉淀物。用二异丙基醚清洗固体并真空干燥,由此获得了350mg(60%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[2501] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.10(1H,brs),8.47(1H,dd,J＝2.7,0.9Hz),8.22(1H,ddd,J＝8.6,6.8,2.7Hz),7.41(1H,dd,J＝8.6,3.2Hz),7.11-7.07(2H,m),7.06-7.02(2H,m)。

[2502] MS(ESI)m/z:230.2(M+H)$^+$。

[2503] <步骤-2>:(S)-1-(6-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2504] 将在2-丙醇(1mL)中混合有1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(35mg,0.15mmol,中间体-135的步骤-1)、(S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(189mg,1.53mmol)、

DIEA(197mg,1.53mmol)及DBU(116mg,0.76mmol)的混合物在120℃下搅拌了一夜。用H_2O稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了真空浓缩。通过胺胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用50～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了22mg(48%的产率)的标题化合物。

[2505] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.93(1H,brs),8.28(1H,d,J＝2.7Hz),7.59(1H,dd,J＝8.6,2.7Hz),7.14-7.06(3H,m),6.97(1H,d,J＝7.3Hz),6.56(1H,d,J＝9.1Hz),4.91(1H,d,J＝7.3Hz),4.53-4.49(1H,m),4.06-4.00(2H,m),3.91(1H,td,J＝8.7,5.5Hz),3.79(1H,dd,J＝9.1,2.7Hz),2.42-2.33(1H,m),1.97-1.94(1H,m)。

[2506] MS(ESI)m/z:297.4$(M+H)^+$。

[2507] 中间体-136:

[2508] (R)-1-(6-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2509] 使用(R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐(189mg,1.53mmol)来替代(S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐,通过与中间体-135的步骤-2类似的方法制备了产率为50%的标题化合物(23mg)。

[2510] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.21(1H,brs),8.28(1H,d,J＝2.3Hz),7.59(1H,dd,J＝8.7,2.3Hz),7.14-7.06(3H,m),6.97(1H,,d,J＝7.3Hz),6.56(1H,d,J＝8.7Hz),4.93(1H,d,J＝7.3Hz),4.55-4.46(1H,m),4.05-4.01(2H,m),3.91(1H,td,J＝8.2,5.5Hz),3.79(1H,dd,J＝9.1,2.7Hz),2.42-2.33(1H,m),1.97-1.94(1H,m)。

[2511] MS(ESI)m/z:297.4$(M+H)^+$。

[2512] 中间体-137:

[2513] 3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)异烟腈

[2514] 将在DMSO(1mL)中混合有1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(50mg,0.37mmol)、3-氟异烟腈(46mg,0.37mmol)及Cs_2CO_3(364mg,1.12mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～70%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了24mg(27%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[2515] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.44(1H,brs),9.04(1H,s),8.95(1H,d,J＝5.0Hz),8.16(1H,d,J＝5.0Hz),7.14(2H,d,J＝4.1Hz),7.09-7.01(1H,m),6.98(1H,d,J＝7.8Hz)。

[2516] MS(ESI)m/z:237.4$(M+H)^+$。

[2517] 中间体-138:

[2518] 2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)烟腈

[2519] 使用2-氯烟腈(52mg,0.37mmol)来替代3-氟异烟腈,通过与中间体-137类似的方法制备了产率为36%的标题化合物(32mg,淡黄色固体)。

[2520] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.40(1H,brs),8.92(1H,dd,J＝5.0,1.8Hz),8.60(1H,dd,J＝7.7,1.8Hz),7.73(1H,dd,J＝7.7,5.0Hz),7.20-7.10(3H,m),7.08-7.02(1H,m)。

[2521] MS(ESI)m/z:237.4$(M+H)^+$。

[2522] 中间体-139:

[2523] 1-(噻唑-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2524] 使用4-(氯甲基)噻唑来替代4-(碘甲基)四氢-2H-吡喃,通过与中间体-1的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物(淡黄色固体)。

[2525] MS(ESI)m/z:232.2(M+H)$^+$。

[2526] 中间体-140:

[2527] 1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2528] <步骤-1>:N^1-(2-硝基苯基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[2529] 使用1-溴-2-硝基苯(150mg,0.74mmol)及2-(三氟甲基)吡啶-3-胺(120mg,0.74mmol)来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯及5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为95%的标题化合物(200mg,黄色固体)。

[2530] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.58(1H,brs),8.52(1H,d,J=4.6Hz),8.26(1H,dd,J=8.2,1.4Hz),7.91(1H,d,J=8.7Hz),7.52(1H,dd,J=8.2,4.6Hz),7.46(1H,td,J=8.2,1.4Hz),7.12(1H,dd,J=8.7,0.9Hz),6.97(1H,ddd,J=8.7,8.2,1.4Hz)。

[2531] MS(ESI)m/z:284.2(M+H)$^+$。

[2532] <步骤-2>:N^1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[2533] 使用N-(2-硝基苯基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-胺(200mg,0.71mmol,中间体-140的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(181mg,棕色固体)。

[2534] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.09(1H,d,J=4.1Hz),7.23(1H,dd,J=8.2,4.1Hz),7.15(1H,td,J=7.8,1.4Hz),7.08(1H,d,J=7.8Hz),6.96(1H,d,J=8.2Hz),6.83(1H,dd,J=6.8,1.4Hz),6.78(1H,td,J=7.8,1.4Hz),5.82(1H,brs),3.80(2H,brs)。

[2535] MS(ESI)m/z:254.1(M+H)$^+$。

[2536] <步骤-3>:1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2537] 在室温下,向在THF中的N^1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(100mg,0.40mmol)溶液添加了CDI(192mg,1.19mmol)。将该混合物搅拌了一夜。用2M氢氧化钠水溶液稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用40～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了89mg(81%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[2538] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.37(1H,brs),8.90(1H,d,J=4.5Hz),7.90(1H,d,J=7.8Hz),7.75(1H,dd,J=7.8,4.5Hz),7.14(2H,d,J=4.1Hz),7.08-7.01(1H,m),6.62(1H,d,J=7.87Hz)。

[2539] MS(ESI)m/z:280.0(M+H)$^+$。

[2540] 中间体-141:

[2541] 5-氯-2-(2-甲氧基乙基)烟酸

[2542] <步骤-1>:2-溴-5-氯烟酸苄酯

[2543] 将在MeCN(10mL)中混合有2,5-二氯烟酸(500mg,2.60mmol)、(溴甲基)苯(534mg,3.13mmol)及K_2CO_3(1.08g,7.81mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。对该混合物进行了浓缩。用水稀释残留物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～5%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了409mg(48%的产率)的标题化合物,为淡黄色油。

[2544] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.44(1H,d,J＝2.3Hz),8.05(1H,d,J＝2.7Hz),7.49-7.45(2H,m),7.45-7.36(3H,m),5.39(2H,s)。

[2545] MS(ESI)m/z:328.25$(M+H)^+$。

[2546] <步骤-2>:5-氯-2-(2-甲氧基乙基)烟酸苄酯

[2547] 将在DME(4mL)中混合有2-溴-5-氯烟酸苄酯(100mg,0.31mmol,中间体-141的步骤-1)、1-溴-2-甲氧基乙烷(213mg,1.53mmol)、氯化镍(II)乙二醇二甲基醚络合物(7mg,0.031mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(3mg,0.0031mmol)、4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(8mg,0.031mmol)、三(三甲基硅基)硅烷(228mg,0.92mmol)及2,6-二甲基吡啶(66mg,0.61mmol)的混合物在蓝色LED光照射下搅拌了1天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～10%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了46mg(49%的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[2548] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.61(1H,d,J＝2.3Hz),8.14(1H,d,J＝2.3Hz),7.48-7.35(5H,m),5.36(2H,s),3.73(2H,t,J＝6.8Hz),3.46(2H,t,J＝6.8Hz),3.29(3H,s)。

[2549] MS(ESI)m/z:306.4$(M+H)^+$。

[2550] <步骤-3>:5-氯-2-(2-甲氧基乙基)烟酸

[2551] 使用5-氯-2-(2-甲氧基乙基)(46mg,0.15mmol,中间体-141的步骤-2)来替代3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了产率为71%的标题化合物(23mg,淡黄色胶状物)。

[2552] MS(ESI)m/z:216.4$(M+H)^+$。

[2553] 中间体-142:

[2554] 5-氯-2-环丁基烟酸

[2555] 使用环丁基溴来替代1-溴-2-甲氧基乙烷,通过与中间体-141的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为35%的标题化合物(淡黄色胶状物)。

[2556] MS(ESI)m/z:212.4$(M+H)^+$。

[2557] 中间体-143:

[2558] 5-氯-2-(甲氧基甲基)烟酸

[2559] <步骤-1>:5-氯-2-(羟甲基)烟酸

[2560] 将在MeOH(3mL)中混合有3-氯呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(100mg,0.59mmol,中间体-143的步骤-1)及2M氢氧化钠水溶液(0.60mL,1.20mmol)的混合物在60℃下搅拌了1小时。对该混合物进行浓缩,并用2M盐酸(0.60mL,1.20mmol)和水稀释,由此获得了淡黄色固体。通过过滤收集沉淀物,用水清洗并在50℃下进行真空干燥,由此获得了51mg(46%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[2561] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)delta 8.50(1H,d,J＝2.3Hz),8.20(1H,d,J＝2.3Hz),4.81(2H,s)。

[2562] MS(ESI)m/z:188.0$(M+H)^+$。

[2563] <步骤-2>:5-氯-2-(甲氧基甲基)烟酸

[2564] 在0℃下,向在DMF(0.5mL)中的5-氯-2-(羟甲基)烟酸(30mg,0.16mmol)溶液添加

了氢化钠(60％分散于矿物油中,18mg,0.40mmol)。将该混合物在室温下搅拌了10分钟。接着,向该混合物添加了碘甲烷(0.025mL、0.40mmol),并搅拌了3天。用饱和氯化铵水溶液稀释该混合物,用EtOAc进行萃取,并进行了浓缩。向在THF(1mL)和甲醇(1mL)中的残留物添加了2M氢氧化钠水溶液(0.16mL、0.32mmol)。将该混合物在60℃下搅拌了1小时。用2M盐酸中和该混合物,并进行了浓缩。用水稀释残留物,用EtOAc萃取,进行浓缩并用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)PE-AX、1g/6mL,Biotage)纯化残留物,由此获得了30mg(93％的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[2565] MS(ESI)m/z:202.4$(M+H)^+$。

[2566] 中间体-144:

[2567] 1-(4,6-二甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2568] <步骤-1>:4,6-二甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[2569] 使用4,6-二甲基吡啶-3-胺(151mg,1.24mmol)及1-溴-2-硝基苯(300mg,1.49mmol)来替代5-氨基吡啶甲酸甲酯及2-溴-1-甲基-3-硝基苯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了定量产率的标题化合物(301mg,橙色胶状物)。

[2570] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.20(1H,brs),8.39(1H,s),8.23(1H,d,J＝8.7Hz),7.34(1H,dd,J＝8.7,7.3Hz),7.14(1H,s),6.78(1H,dd,J＝8.7,7.3Hz),6.68(1H,d,J＝8.7Hz),2.57(3H,s),2.32(3H,s)。

[2571] MS(ESI)m/z:244.5$(M+H)^+$。

[2572] <步骤-2>:N^1-(4,6-二甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[2573] 使用4,6-二甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(306mg,1.24mmol,中间体-144的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了产率为95％的标题化合物(252mg,淡黄色胶状物)。

[2574] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.93(1H,s),6.99-6.92(1H,m),6.96(1H,s),6.86-6.79(2H,m),6.73(1H,ddd,J＝7.8,7.3,1.8Hz),4.87(1H,brs),3.70(2H,brs),2.46(3H,s),2.20(3H,s)。

[2575] MS(ESI)m/z:214.4$(M+H)^+$。

[2576] <步骤-3>:5-(6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2577] 在0℃下,向在THF(2mL)中混合有N^1-(4,6-二甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(252mg,1.18mmol,中间体-144的步骤-2)、吡啶(0.48mL,5.91mmol)的混合物添加了三光气(438mg,1.48mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了246mg(87％的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[2578] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.17(1H,brs),8.36(1H,s),7.37(1H,s),7.10-7.02(2H,m),6.97(1H,dd,J＝7.8,1.8Hz),6.64(1H,d,J＝7.8Hz),2.52(3H,s),2.07(3H,s)。MS(ESI)m/z:240.5$(M+H)^+$。

[2579] 中间体-145:

[2580] 1-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2581] 使用2,3-二甲基吡啶-4-胺(243mg,1.24mmol)来替代4,6-二甲基吡啶-3-胺,通过

与中间体-144的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法，经3个步骤制备了产率为44％的标题化合物(淡黄色固体)。

[2582] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.21(1H,brs),8.43(1H,d,J＝5.5Hz),7.26(1H,d,J＝5.0Hz),7.13-7.04(2H,m),6.98(1H,dd,J＝6.8,1.8Hz),6.68(1H,d,J＝7.8Hz),2.56(3H,s),2.03(3H,s)。

[2583] MS(ESI)m/z:240.5$(M+H)^{+}$。

[2584] 中间体-146：

[2585] 1-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2586] 使用甲醇(0.55mL、1.09mmol)中的2M甲胺来替代(S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐，通过与中间体-135的步骤-2(25mg,0.11mmol)类似的方法制备了产率为80％的标题化合物(21mg)。

[2587] MS(ESI)m/z:241.4$(M+H)^{+}$。

[2588] 中间体-147：

[2589] 1-(3-氯吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2590] <步骤-1>:2-((3-氯吡啶-4-基)氨基)苯甲酸乙酯

[2591] 使用3-氯吡啶-4-胺及2-碘苯甲酸乙酯来替代5-氨基吡啶甲酸甲酯及2-溴-1-甲基-3-硝基苯，通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了定量产率的标题化合物(橙色胶状物)。

[2592] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.89(1H,brs),8.48(1H,s),8.24(1H,d,J＝5.5Hz),8.08(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.59-7.48(2H,m),7.36(1H,d,J＝5.5Hz),7.06(1H,ddd,J＝8.2,6.9,1.4Hz),4.41(2H,q,J＝7.3Hz),1.42(3H,t,J＝7.3Hz)。

[2593] MS(ESI)m/z:277.5$(M+H)^{+}$。

[2594] <步骤-2>:2-((3-氯吡啶-4-基)氨基)苯甲酸

[2595] 使用2-((3-氯吡啶-4-基)氨基)苯甲酸乙酯(中间体-147的步骤-1)来替代3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯，通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了定量产率的标题化合物(淡黄色固体)。

[2596] MS(ESI)m/z:249.5$(M+H)^{+}$。

[2597] <步骤-3>:1-(3-氯吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2598] 使用2-((3-氯吡啶-4-基)氨基)苯甲酸(中间体-147的步骤-2)来替代2-((2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基)烟酸，通过与中间体-98的步骤-2类似的方法制备了产率为31％的标题化合物(淡黄色固体)。

[2599] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.40-9.18(1H,m),8.69(1H,s),8.71(1H,d,J＝5.0Hz),7.51(1H,d,J＝5.0Hz),7.16(2H,d,J＝4.1Hz),7.12-7.06(1H,m),6.77(1H,d,J＝7.8Hz)。

[2600] MS(ESI)m/z:246.3$(M+H)^{+}$。

[2601] 中间体-148：

[2602] 1-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2603] 使用2,5-二甲基吡啶-4-胺来替代4,6-二甲基吡啶-3-胺，通过与中间体-144的步

骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法，经3个步骤制备了产率为46％的标题化合物(淡黄色胶状物)。

[2604] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.15(1H,brs),8.60(1H,s),7.20(1H,s),7.19-7.11(2H,m),7.06(1H,td,J＝7.2,1.4Hz),6.74(1H,d,J＝7.8Hz),2.62(3H,s),2.22(3H,s)。

[2605] MS(ESI)m/z:240.4$(M+H)^+$。

[2606] 中间体-149：

[2607] 1-(喹啉-8-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2608] 使用喹啉-8-胺来替代4,6-二甲基吡啶-3-胺，通过与中间体-144的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法，经3个步骤制备了产率为25％的标题化合物(淡黄色固体)。

[2609] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.08(1H,brs),8.82(1H,dd,J＝4.1,1.8Hz),8.53(1H,dd,J＝8.2,1.4Hz),8.18(1H,dd,J＝8.2,1.4Hz),7.93(1H,dd,J＝7.3,1.4Hz),7.80(1H,t,J＝7.8Hz),7.62(1H,dd,J＝8.2,4.1Hz),7.09(1H,d,7.8Hz),7.02(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),6.87(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),6.40(1H,d,J＝7.8Hz)。

[2610] MS(ESI)m/z:262.4$(M+H)^+$。

[2611] 中间体-150：

[2612] 1-(异喹啉-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2613] 使用异喹啉-4-胺来替代4,6-二甲基吡啶-3-胺，通过与中间体-144的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法，经3个步骤制备了产率为25％的标题化合物(淡黄色固体)。

[2614] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.33(1H,brs),9.51(1H,s),8.64(1H,s),8.33(1H,dd,J＝5.9,2.7Hz),7.85-7.76(2H,m),7.52(1H,dd,J＝6.9,2.7Hz),7.16(1H,d,J＝7.8Hz),7.93(1H,td,J＝7.8,1.4Hz),6.94(1H,td,J＝7.8,1.4Hz),6.57(1H,d,J＝7.8Hz)。

[2615] MS(ESI)m/z:262.4$(M+H)^+$。

[2616] 中间体-151：

[2617] N,4-二甲基-5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2618] <步骤-1>:4-甲基-5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[2619] 使用5-氨基-4-甲基吡啶甲酸甲酯(100mg,0.602mmol)来替代5-氨基吡啶甲酸甲酯，通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为34％的标题化合物(61mg，棕色胶状物)。

[2620] MS(ESI)m/z:302.4$(M+H)^+$。

[2621] <步骤-2>:5-((2-氨基-6-甲基苯基)氨基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯

[2622] 将在MeOH(1mL)中混合有4-甲基-5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(61mg,0.20mmol，中间体-151的步骤-1)、氯化锡(II)(347mg,1.83mmol)的混合物在室温下搅拌了1小时。通过氨基官能化硅胶柱色谱法纯化该混合物，用100％MeOH洗脱，由此获得了60mg(定量产率)的标题化合物，为棕色固体。

[2623] MS(ESI)m/z:272.5$(M+H)^+$。

[2624] <步骤-3>:4-甲基-5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2625] 使用5-((2-氨基-6-甲基苯基)氨基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯(60mg,0.22mmol，中间

体-151的步骤-2)来替代5-((2-氨基苯基)氨基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-105的步骤-3类似的方法制备了产率为59%的标题化合物(39mg,黄色固体)。

[2626] MS(ESI)m/z:298.4(M+H)$^+$。

[2627] <步骤-4>:N,4-二甲基-5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[2628] 使用4-甲基-5-(7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(39mg,0.13mmol,中间体-151的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了定量产率的标题化合物(43mg,棕色固体)。

[2629] MS(ESI)m/z:297.4(M+H)$^+$。

[2630] 中间体-152:

[2631] 2-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑

[2632] <步骤-1>:

[2633] 5-溴-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑及

[2634] 5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[2635] 将在DMF(1mL)中混合有5-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(100mg,0.505mmol)、3-碘氧杂环丁烷(111mg,0.606mmol)、碳酸铯(247mg,0.757mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向该混合物添加了饱和氯化铵水溶液。用DCM对所获得的混合物进行萃取,并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化该混合物,用4～66%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了22mg(17%的产率,极性更大)的5-溴-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(淡黄色固体)及61mg(48%的产率,极性更小)的5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(无色胶状物)。

[2636] 5-溴-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑:

[2637] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.32-8.25(1H,m),7.74(1H,dd,J=8.9,1.0Hz),7.65(1H,dd,J=8.9,1.6Hz),6.11-5.99(1H,m),5.33-5.22(4H,m)。

[2638] MS(ESI)m/z:254.3(M+H)$^+$。

[2639] 5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑:

[2640] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.11-8.05(1H,m),7.78(1H,d,J=8.7Hz),7.54-7.46(1H,m),6.10-5.95(1H,m),5.31(2H,t,J=7.0Hz),5.19(2H,t,J=7.0Hz)。

[2641] <步骤-2>:2-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑

[2642] 向在1,4-二噁烷(1.5mL)中混合有5-溴-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑(21mg,0.083mmol,中间体-152的步骤-1)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-联(1,3,2-二氧杂硼烷)(25mg,0.099mmol)、Pd(dppf)Cl2(7mg,0.00827mmol)及乙酸钾(24mg,0.248mmol)的混合物在80℃下搅拌了1小时。对该混合物进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了17mg(65%的产率)的标题化合物,为淡黄色油。

[2643] MS(ESI)m/z:302.4(M+H)$^+$。

[2644] 中间体-153：

[2645] 1-(氧杂环丁烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[2646] 使用5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(44mg,0.173mmol,中间体-152的步骤-1)来替代5-溴-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑,通过与中间体-152的步骤-2类似的方法制备了产率为69％的标题化合物(36mg,淡黄色固体)。

[2647] MS(ESI)m/z:302.4$(M+H)^+$。

[2648] 中间体-154：

[2649] 1-(异喹啉-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2650] 使用异喹啉-5-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为80％的标题化合物。

[2651] MS(ESI)m/z:262.4$(M+H)^+$。

[2652] 中间体-155：

[2653] 1-(喹啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2654] 使用喹啉-6-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为84％的标题化合物。

[2655] MS(ESI)m/z:262.3$(M+H)^+$。

[2656] 中间体-156：

[2657] 1-(喹啉-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2658] 使用喹啉-5-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为82％的标题化合物。

[2659] MS(ESI)m/z:262.3$(M+H)^+$。

[2660] 中间体-157：

[2661] 1-(喹啉-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2662] 使用喹啉-3-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了定量产率的标题化合物。

[2663] MS(ESI)m/z:262.4$(M+H)^+$。

[2664] 中间体-158：

[2665] 1-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2666] 使用1-甲基-1H-吲唑-4-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了定量产率的标题化合物。

[2667] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.56(1H,d,J＝0.9Hz),7.73(1H,d,J＝8.7Hz),7.54(1H,dd,J＝8.7,7.3Hz),7.23(1H,d,J＝7.3Hz),7.08(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),7.04(1H,dd,J＝7.8,0.9Hz),6.95(1H,dd,J＝7.8,1.8Hz),6.78(1H,d,J＝7.8Hz),4.09(3H,s)。未能观测到因NH产生的信号。

[2668] MS(ESI)m/z:265.4$(M+H)^+$。

[2669] 中间体-159：

[2670] 5-氯-2-(2,2-二氟乙基)烟酸

[2671] 使用1,1-二氟-2-碘乙烷来替代1-溴-2-甲氧基乙烷,通过与中间体-141的步骤-2

及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为47%的标题化合物(淡黄色胶状物)。

[2672] MS(ESI)m/z:222.3(M+H)$^+$。

[2673] 中间体-160:

[2674] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2675] 使用咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺来替代4,6-二甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-144的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为36%的标题化合物(淡棕色固体)。

[2676] MS(ESI)m/z:251.3(M+H)$^+$。

[2677] 中间体-161:

[2678] 1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2679] 使用3-溴-2-硝基吡啶及喹啉-6-胺来替代4-(吡啶-4-基氧基)苯胺及1-溴-2-硝基苯,通过与中间体-112的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为63%的标题化合物。

[2680] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.97(1H,brs),8.97(1H,dd,J=4.1,1.8Hz),8.48(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),8.22(1H,d,J=2.3Hz),8.18(1H,d,J=9.1Hz),8.04(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.97(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),7.62(1H,dd,J=8.2,1.4Hz),7.49(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.07(1H,dd,J=7.8,5.0Hz)。

[2681] MS(ESI)m/z:263.3(M+H)$^+$。

[2682] 中间体-162:

[2683] 1-(喹啉-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2684] 使用3-溴-2-硝基吡啶及喹啉-3-胺来替代4-(吡啶-4-基氧基)苯胺及1-溴-2-硝基苯,通过与中间体-112的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为63%的标题化合物。

[2685] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 12.00(1H,brs),9.12(1H,d,J=2.3Hz),8.63(1H,d,J=2.7Hz),8.10(2H,t,J=6.8Hz),8.05(1H,dd,J=5.5,1.4Hz),7.85(1H,ddd,J=8.3,6.8,1.4Hz),7.71(1H,ddd,J=8.3,7.8,0.9Hz),7.53(1H,dd,J=8.3,1.4Hz),7.08(1H,dd,J=8.3,5.5Hz)。

[2686] MS(ESI)m/z:263.3(M+H)$^+$。

[2687] 中间体-163:

[2688] 3-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2689] 使用喹啉-6-胺来替代4-甲氧基苯胺,通过与中间体-99的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物。

[2690] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.26(1H,d,J=2.7Hz),8.71(1H,d,J=2.3Hz),8.10(1H,dd,J=5.1,1.4Hz),8.08(1H,d,J=4.1Hz),7.94(1H,dd,J=5.1,1.4Hz),7.82(1H,ddd,J=8.2,6.9,1.4Hz),7.68(1H,ddd,J=8.2,7.3,1.4Hz),7.41(1H,dd,J=7.3,1.4Hz),7.11(1H,dd,J=7.3,5.5Hz)。未能观测到因NH产生的信号。

[2691] MS(ESI)m/z:263.3(M+H)$^+$。

[2692] 中间体-164:

[2693] 1-(2-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[2694] 使用2-氯苯胺及4-氯烟酸来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺及2-氯烟酸,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为48%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2695] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.33(1Hbrs),8.44(1H,s),8.31(1H,d,J=5.0Hz),7.69-7.62(1H,m),7.55-7.50(3H,m),6.71(1H,dd,J=5.5,0.9Hz)。

[2696] MS(ESI)m/z:246.3$(M+H)^+$。

[2697] 中间体-165:

[2698] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[2699] 使用甲磺酸酯-4来替代甲磺酸酯-1,通过与实施例9的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为86%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2700] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 10.81(1H,s),8.82(1H,d,J=2.3Hz),8.63(1H,d,J=7.8Hz),8.14(1H,s),7.30-6.90(4H,m),3.75-3.61(3H,m),1.95-1.85(2H,m),2.82-2.70(1H,m),2.70-2.60(2H,m),1.20-1.10(4H,m)。未能观测到因NH产生的信号。

[2701] MS(ESI)m/z:435.3$(M+H)^+$。

[2702] 中间体-166:

[2703] 1-(喹啉-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2704] 使用喹啉-4-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为98%的标题化合物。

[2705] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.10(1H,d,J=4.6Hz),8.19(1H,d,J=8.2Hz),7.86(1H,ddd,J=8.2,5.9,1.8Hz),7.71(1H,d,J=4.6Hz),7.65-7.60(2H,m),7.18-7.07(2H,m),6.96(1H,td,J=7.8,1.4Hz),6.65(1H,d,J=7.8Hz)。未能观测到因NH产生的信号。

[2706] MS(ESI)m/z:262.3$(M+H)^+$。

[2707] 中间体-167:

[2708] 1-(异喹啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2709] 使用异喹啉-6-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为20%的标题化合物。

[2710] MS(ESI)m/z:262.3$(M+H)^+$。

[2711] 中间体-168:

[2712] 1-(4-(羟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2713] 使用(4-(羟甲基)苯基)硼酸来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为13%的标题化合物(米白色固体)。

[2714] MS(ESI)m/z:241.0$(M+H)^+$。

[2715] 中间体-169:

[2716] 3-(对甲苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2717] 使用对甲苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为78%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2718] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.35(1H,s),7.92(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.52(2H,d,J=8.2Hz),7.39(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.33(2H,d,J=8.2Hz),7.08(1H,dd,J=

7.8,5.0Hz),2.38(3H,s)。

[2719] MS(ESI)m/z:226.3(M+H)$^+$。

[2720] 中间体-170:

[2721] 1-(1,8-萘啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2722] <步骤-1>:N-(2-硝基苯基)-1,8-萘啶-3-胺

[2723] 使用1,8-萘啶-3-胺(144mg,0.99mmol)来替代4-(吡啶-4-基氧基)苯胺,通过与中间体-112的步骤-1类似的方法制备了产率为8%的标题化合物(20mg)。

[2724] MS(ESI)m/z:267.3(M+H)$^+$。

[2725] <步骤-2>:N^1-(1,8-萘啶-3-基)苯-1,2-二胺

[2726] 使用甲基N-(2-硝基苯基)-1,8-萘啶-3-胺(20mg,0.075mmol,中间体-170的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(44mg)。

[2727] MS(ESI)m/z:237.3(M+H)$^+$。

[2728] <步骤-3>:4-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[2729] 在室温下,向在THF(2mL)中的N^1-(1,8-萘啶-3-基)苯-1,2-二胺(50mg,0.21mmol)溶液添加了二(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酮(104mg,0.64mmol)。将该混合物搅拌了一夜。向混合物添加饱和碳酸氢钠水溶液,用EtOAc进行萃取,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用50～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了20mg(36%的产率)的标题化合物。

[2730] MS(ESI)m/z:266.3(M+H)$^+$。

[2731] 中间体-171:

[2732] 1-(喹唑啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2733] 使用喹唑啉-6-胺来替代1,8-萘啶-3-胺,通过与中间体-170的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为17%的标题化合物。

[2734] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.28(1H,d,J=2.8Hz),9.12(1H,d,J=2.8Hz),8.71(1H,d,J=2.8Hz),8.57(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),7.71(1H,d,J=7.8Hz),7.21(1H,d,J=7.8Hz),7.11(2H,d,J=4.1Hz),7.07-7.02(1H,m)。未能观测到因NH产生的信号。

[2735] MS(ESI)m/z:263.3(M+H)$^+$。

[2736] 中间体-172:

[2737] 1-(喹啉-7-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2738] 使用喹啉-7-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为87%的标题化合物。

[2739] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.73(1H,brs),8.89(1H,dd,J=4.6,1.4H z),8.32(1H,d,J=2.3Hz),8.25(1H,dd,J=8.2,0.9Hz),8.01(1H,d,J=8.7Hz),7.86(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),7.49(1H,dd,J=8.2,4.1Hz),7.24(1H,dd,J=7.3,1.4Hz),7.18-7.06(3H,m)。

[2740] MS(ESI)m/z:262.0(M+H)$^+$。

[2741] 中间体-173:

[2742] 1-(异喹啉-7-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2743] 使用异喹啉-7-胺来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为30%的标题化合物。

[2744] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.40(1H,s),8.55(1H,d,J=5.5Hz),8.32(1H,d,J=1.8Hz),8.13(1H,d,J=8.7Hz),7.96(1H,dd,J=8.7,1.8Hz),7.90(1H,d,J=5.5Hz),7.14(1H,d,J=7.8Hz),7.12-7.08(2H,m),7.05-7.00(1H,m)。未能观测到因NH产生的信号。

[2745] MS(ESI)m/z:262.0$(M+H)^+$。

[2746] 中间体-174:

[2747] 3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2748] 使用4-氟-3-甲氧基苯胺来替代4-甲氧基苯胺,通过与中间体-99的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物(淡黄色固体)。

[2749] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.40(1H,brs),7.94(1H,dd,J=5.5,1.4Hz),7.47(1H,dd,J=7.7,2.3Hz),7.42-7.33(2H,m),7.26-7.18(1H,m),7.09(1H,dd,J=7.7,5.5Hz),3.84(3H,s)。

[2750] MS(ESI)m/z:260.3$(M+H)^+$。

[2751] 中间体-175:

[2752] 3-(4-乙酰基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2753] 使用1-(4-氨基苯基)乙酮来替代4-甲氧基苯胺,通过与中间体-99的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为83%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2754] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.53(1H,brs),8.12(2H,d,J=8.9Hz),7.98(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.95(2H,d,J=8.9Hz),7.44(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.14(1H,dd,J=7.8,5.0Hz),2.63(3H,s)。

[2755] MS(ESI)m/z:254.2$(M+H)^+$。

[2756] 中间体-176:

[2757] 3-(3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2758] 使用3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为8%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2759] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.30(1H,s),7.92(1H,dd,J=5.5,1.4Hz),7.37(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.19(1H,d,J=2.3Hz),7.13(1H,dd,J=7.8,2.7Hz),7.09-7.04(2H,m),4.75(1H,brs),3.80(3H,s),2.92-2.80(2H,m),2.80-2.68(4H,m),2.62-2.52(2H,m)。

[2760] MS(ESI)m/z:326.3$(M+H)^+$。

[2761] 中间体-177:

[2762] 3-(4-乙氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2763] 使用4-乙氧基苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为16%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2764] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.30(1H,brs),7.91(1H,dd,J=5.5,1.4Hz),7.50(2H,d,J=9.2Hz),7.37(1H,dd,J=7.3,1.4Hz),7.10-7.03(3H,m),4.08(2H,q,J=6.9Hz),1.36(3H,t,J=6.9Hz)。

[2765] MS(ESI)m/z:256.3(M+H)$^+$。

[2766] 中间体-178:

[2767] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸

[2768] <步骤-1>:1-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

[2769] 使用6-氨基-1-甲基-1H-吲哚-2-羧基乙酯(336mg,1.54mmol)来替代喹喔啉-6-胺,通过与中间体-179的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为26%的标题化合物(黑色固体)。

[2770] MS(ESI)m/z:336.4(M+H)$^+$。

[2771] <步骤-2>:5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸

[2772] 使用1-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1H-吲哚-2-羧基乙酯(93mg,0.28mmol,中间体-178的步骤-1)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3及步骤-4类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物(米白色固体)。

[2773] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.53(1H,d,J=2.7Hz),8.40(1H,d,J=8.2Hz),7.82(1H,d,J=1.8Hz),7.79(1H,d,J=2.7Hz),7.75(1H,d,J=9.1Hz),7.43(1H,dd,J=9.1,1.8Hz),7.33(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,d,J=8.2Hz),7.31(1H,s),7.13(1H,td,J=7.8,0.9Hz),7.04(1H,td,J=7.8,0.9Hz),6.94(1H,d,J=7.3Hz),4.09(3H,s),3.79(2H,d,J=6.9Hz),3.71(1H,brs),2.47(3H,s),1.95-1.73(5H,m),1.28-1.17(4H,m)。

[2774] MS(ESI)m/z:572.0(M+H)$^+$。

[2775] 中间体-179:

[2776] 1-(喹喔啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2777] <步骤-1>:N-(2-硝基苯基)喹喔啉-6-胺

[2778] 使用1-溴-2-硝基苯(200mg,0.99mmol)及喹喔啉-6-胺(144mg,0.99mmol)来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯及5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为93%的标题化合物(244mg,红色固体)。

[2779] MS(ESI)m/z:267.4(M+H)$^+$。

[2780] <步骤-2>:N^1-(喹喔啉-6-基)苯-1,2-二胺

[2781] 使用N-(2-硝基苯基)喹喔啉-6-胺(244mg,0.92mmol,中间体-179的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(230mg,黑色固体)。

[2782] MS(ESI)m/z:239.3(M+H)$^+$。

[2783] <步骤-3>:1-(喹喔啉-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2784] 使用N^1-(喹喔啉-6-基)苯-1,2-二胺(230mg,0.97mmol,中间体-179的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了定量产率的标题化合物(255mg,米白色固体)。

[2785] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.34(1H,brs),9.03(1H,d,J=4.1Hz),9.02(1H,

d,J＝4.1Hz),8.28(1H,d,J＝9.1Hz),8.27(1H,d,J＝2.3Hz),8.11(1H,dd,J＝9.1,2.3Hz),7.22(1H,d,J＝7.8Hz),7.15-7.12(2H,m),7.09-7.04(1H,m)。

[2786] MS(ESI)m/z:263.0$(M+H)^+$。

[2787] 中间体-180:

[2788] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸

[2789] 使用甲磺酸酯-3来替代甲磺酸酯-1,通过与中间体-36的步骤-4类似的方法制备了产率为90%的标题化合物(固体)。

[2790] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.98(1H,br),8.87(1H,d,J＝1.8Hz),8.58(1H,d,J＝7.8Hz),8.30-8.18(3H,m),7.39(1H,d,J＝7.8Hz),7.31-7.17(2H,m),7.12(1H,t,J＝7.5Hz),3.80(2H,d,J＝6.4Hz),3.75-3.60(1H,br),2.00-1.60(5H,m),1.33-1.05(4H,m)。

[2791] MS(ESI)m/z:573.9$(M+H)^+$。

[2792] 中间体-181:

[2793] 3-(2,4-二氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2794] 使用2,4-二氯苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为11%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2795] MS(ESI)m/z:280.2$(M+H)^+$。

[2796] 中间体-182:

[2797] 1-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2798] 使用7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(98mg,0.50mmol)来替代5-溴-2,3-二甲基-2H-吲唑,通过与中间体-95的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(138mg,绿色固体)。

[2799] MS(ESI)m/z:251.3$(M+H)^+$。

[2800] 中间体-183:

[2801] 1-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2802] 在室温下,向在DMF(2mL)中混合有1-(6-氟吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(60mg,0.26mmol,中间体-135的步骤-1)、2-甲氧基乙醇(60mg,0.79mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(88mg,0.79mmol)在室温。将该混合物在80℃下搅拌了一夜。用H_2O稀释该混合物,用EtOAc进行萃取,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用40～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了37mg(50%的产率)的标题化合物。

[2803] MS(ESI)m/z:286.0$(M+H)^+$。

[2804] 中间体-184:

[2805] 1-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2806] 使用2-甲基-2H-吲唑-4-胺(109mg,0.74mmol)来替代2-(三氟甲基)吡啶-3-胺,通过与中间体-140的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为80%的标题化合物。

[2807] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.13(1H,s),7.67(1H,dd,J＝8.7,0.9Hz),7.36(1H,dd,J＝8.7,7.3Hz),7.12(1H,1H,d,J＝7.6Hz),7.09-7.02(2H,m),6.95(1H,ddd,J＝8.7,7.3,1.4Hz),6.77(1H,d,J＝7.6Hz),4.12(3H,s)。未能观测到因NH产生的信号。

[2808] MS(ESI)m/z:265.4(M+H)$^+$。

[2809] 中间体-185:

[2810] 1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2811] 使用1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺来替代喹喔啉-6-胺,通过与中间体-179的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法经3个步骤制备了产率为80%的标题化合物。

[2812] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.23(1H,brs),8.48(1H,d,J=2.3Hz),8.07(1H,d,J=2.3Hz),7.47(1H,d,J=2.3Hz),7.16-7.04(3H,m),6.96(1H,d,J=7.8Hz),6.60(1H,d,J=3.7Hz),5.73(2H,s),3.60(2H,t,J=8.2Hz),0.95(2H,t,J=8.2Hz),-0.03(9H,s)。

[2813] MS(ESI)m/z:381.3(M+H)$^+$。

[2814] 中间体-186:

[2815] 1-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2816] 使用3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺来替代喹喔啉-6-胺,通过与中间体-179的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为85%的标题化合物。

[2817] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.63(1H,brs),8.44(1H,d,J=2.3Hz),8.01(1H,d,J=2.3Hz),7.23(1H,d,J=0.9Hz),7.17-7.04(3H,m),6.94(1H,d,J=7.8Hz),5.67(2H,s),3.57(2H,t,J=8.2Hz),2.33(3H,d,J=0.9Hz),0.95(2H,t,J=8.2Hz),0.03(9H,s)。

[2818] MS(ESI)m/z:395.3(M+H)$^+$。

[2819] 中间体-187:

[2820] 3-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2821] <步骤-1>:3-甲基-N-(3-硝基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺

[2822] 使用3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(190mg,1.11mmol,中间体-229的步骤-2)及2-溴-3-硝基吡啶(132mg,0.65mmol)来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯及5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为68%的标题化合物(175mg)。

[2823] MS(ESI)m/z:400.3(M+H)$^+$。

[2824] <步骤-2>:N^2-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2,3-二胺

[2825] 使用3-甲基-N-(3-硝基吡啶-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(175mg,0.79mmol,中间体-187的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(204mg)。

[2826] MS(ESI)m/z:370.0(M+H)$^+$。

[2827] <步骤-3>:3-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2828] 使用N^2-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)吡啶-2,3-二胺(176mg,0.48mmol,中间体-187的步骤-2)来替代N^1-(1,8-萘啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-170的步骤-3类似的方法制备了定量产率的标题化合物(188mg)。

[2829] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.28(1H,brs),8.55(1H,,dJ=2.3Hz),8.09(1H,d,J=2.3Hz),8.06(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.37(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.21(1H,d,J=1.4Hz),7.06(1H,dd,J=7.8,5.0Hz),5.65(2H,s),3.56(2H,dd,J=8.2,7.8Hz),2.34(3H,d,J=1.4Hz),0.94(2H,dd,J=8.2,7.8Hz),-0.02(9H,s)。

[2830] MS(ESI)m/z:395.9$(M+H)^+$。

[2831] 中间体-188:

[2832] (R)-1-(6-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2833] 使用(R)-四氢呋喃-3-醇(38mg,0.44mmol)来替代2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇,通过与中间体-24类似的方法制备了产率为85%的标题化合物(55mg)。

[2834] MS(ESI)m/z:298.3$(M+H)^+$。

[2835] 中间体-189:

[2836] 1-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2837] 使用2-甲基丙烷-1,2-二醇(39mg,0.44mmol)来替代2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇,通过与中间体-24类似的方法制备了产率为69%的标题化合物(45mg)。

[2838] MS(ESI)m/z:300.3$(M+H)^+$。

[2839] 中间体-190:

[2840] (S)-1-(6-((四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2841] 使用(S)-四氢呋喃-3-醇(38mg,0.44mmol)来替代2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇,通过与中间体-24类似的方法制备了产率为80%的标题化合物(52mg)。

[2842] MS(ESI)m/z:298.2$(M+H)^+$。

[2843] 中间体-191:

[2844] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[2845] 使用甲磺酸酯-4来替代甲磺酸酯-1,通过与中间体-54类似的方法制备了产率为96%的标题化合物(固体)。

[2846] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.64(1H,d,J=2.3Hz),8.46(1H,brd,J=1.6Hz),8.04(1H,ddd,J=8.8,6.6,2.8Hz),7.91(1H,d,J=2.3Hz),7.20(1H,td,J=7.7,1.1Hz),7.17-7.04(4H,m),6.86(1H,t,J=54.8Hz),6.01(1H,d,J=7.3Hz),4.06-3.88(1H,m),3.81(2H,d,J=7.3Hz),2.15(2H,d,J=9.6Hz),2.04-1.81(3H,m),1.41-1.11(4H,m)。

[2847] MS(ESI)m/z:529.9$(M+H)^+$。

[2848] 中间体-192:

[2849] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[2850] <步骤-1>:6-氟-4-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[2851] 将在THF(1mL)中混合有1-氟-2-硝基苯(100mg,0.505mmol)、6-氟-4-甲基吡啶-3-胺(111mg,0.606mmol)、叔丁醇钾(247mg,0.757mmol)的混合物搅拌了1小时。向该混合物添加了饱和氯化铵水溶液。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行真空浓缩,由此获得了390mg的标题化合物,为粗产物。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一反应中。

[2852] MS(ESI)m/z:248.3$(M+H)^+$。

[2853] <步骤-2>:N^1-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[2854] 使用6-氟-4-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(354mg,中间体-192的步骤-1)来替代4-甲基-5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-151的步骤-2类似的方法制备了产率为82%的标题化合物(256mg,棕色固体)。

[2855] MS(ESI)m/z:218.3$(M+H)^+$。

[2856] <步骤-3>:1-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2857] 使用N^1-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(256mg,1.18mmol,中间体-192的步骤-2)来替代5-((2-氨基苯基)氨基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-105的步骤-3类似的方法制备了产率为21%的标题化合物(60mg,棕色固体)。

[2858] MS(ESI)m/z:244.3$(M+H)^+$。

[2859] <步骤-4>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[2860] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(20mg,0.055mmol,甲磺酸酯-1)、1-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(14mg,0.055mmol,中间体-192的步骤-3)及碳酸铯(45mg,0.139mmol)的混合物在80℃下搅拌了一夜。用饱和氯化钠水溶液稀释了该混合物。用THF对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。用水清洗所获得的混合物之后用二异丙基醚清洗,由此获得了30mg(定量产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[2861] MS(ESI)m/z:508.2$(M+H)^+$。

[2862] 中间体-193:

[2863] 1-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2864] <步骤-1>:N^5-(2-硝基苯基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺

[2865] 使用N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺(157mg,0.821mmol)来替代1-甲基-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-1类似的方法制备了产率为52%的标题化合物(134mg,棕色固体)。

[2866] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.25(1H,s),8.20(1H,dd,J=8.7,2.5Hz),8.08(1H,d,J=2.5Hz),7.44-7.30(2H,m),6.88(1H,dd,J=8.5,1.1Hz),6.82-6.67(1H,m),6.59(1H,d,J=8.7Hz),4.26-3.99(2H,m)。

[2867] MS(ESI)m/z:313.2$(M+H)^+$。

[2868] <步骤-2>:N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺

[2869] 使用N^5-(2-硝基苯基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺(134mg,0.429mmol,中间体-193的步骤-1)来替代4-甲基-5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-151的步骤-2类似的方法制备了产率为73%的标题化合物(88mg,棕色胶状物)。

[2870] MS(ESI)m/z:283.3(M+H)$^+$。

[2871] <步骤-3>:1-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2872] 将在MeCN(1mL)中混合有N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺(88mg,0.31mmol,中间体-193的步骤-2)及CDI(76mg,0.47mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩,用水清洗所获得的混合物之后用二异丙基醚清洗,由此获得了37mg(39%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[2873] MS(ESI)m/z:309.2(M+H)$^+$。

[2874] 中间体-194:

[2875] 1-(6-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2876] 使用N^2-(2,2-二氟乙基)吡啶-2,5-二胺来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为28%的标题化合物(棕色固体)。

[2877] MS(ESI)m/z:291.2(M+H)$^+$。

[2878] 中间体-195:

[2879] 1-(1,5-萘啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2880] 使用1,5-萘啶-3-胺及1-溴-2-硝基苯来替代2-溴-4-氟-1-硝基苯及5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-102的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为51%的标题化合物。

[2881] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.40(1H,brs),9.25(1H,d,J=2.7Hz),9.09(1H,dd,J=4.1,1.8Hz),8.61(1H,d,J=1.8Hz),8.53(1H,d,J=8.2Hz),7.87(1H,dd,J=8.2,4.1Hz),7.23(1H,d,J=7.8Hz),7.15-7.13(2H,m),7.09-7.03(1H,m)。

[2882] MS(ESI)m/z:263.0(M+H)$^+$。

[2883] 中间体-196:

[2884] 1-(喹唑啉-7-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2885] 使用喹唑啉-7-胺及1-溴-2-硝基苯来替代2-溴-4-氟-1-硝基苯及5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-102的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为76%的标题化合物。

[2886] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.34(1H,brs),9.68(1H,s),9.35(1H,s),8.37(1H,d,J=8.7Hz),8.17(1H,d,J=2.3Hz),8.04(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),7.27-2.24(1H,m),7.15-70.13(2H,m),7.09-7.05(1H,m)。

[2887] MS(ESI)m/z:263.0(M+H)$^+$。

[2888] 中间体-197:

[2889] 3-(2-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2890] 使用2-氟苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为65%的标题化合物(淡黄色固体)。

[2891] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.44(1H,s),7.90(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.62-7.53(2H,m),7.50-7.35(3H,m),7.09(1H,dd,J=7.8,5.0Hz)。

[2892] MS(ESI)m/z:230.3(M+H)$^+$。

[2893] 中间体-198：

[2894] 3-(2-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2895] <步骤-1>:N-(2-氯-4-甲基苯基)-3-硝基吡啶-2-胺

[2896] 使用2-溴-3-硝基吡啶(150mg,0.74mmol)及2-氯-4-甲基苯胺(105mg,0.74mmol)来替代1-溴-2-硝基苯及4-(吡啶-4-基氧基)苯胺,通过与中间体-112的步骤-1类似的方法制备了产率为73％的标题化合物(135mg)。

[2897] MS(ESI)m/z:264.0$(M+H)^+$。

[2898] <步骤-2>:N^2-(2-氯-4-甲基苯基)吡啶-2,3-二胺

[2899] 使用N-(2-氯-4-甲基苯基)-3-硝基吡啶-2-胺(194mg,0.94mmol,中间体-198的步骤-1)来替代2-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺,通过与中间体-43的步骤-2类似的方法制备了产率为73％的标题化合物(135mg)。

[2900] MS(ESI)m/z:233.9$(M+H)^+$。

[2901] <步骤-3>:3-(2-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2902] 使用N^2-(2-氯-4-甲基苯基)吡啶-2,3-二胺(135mg,0.84mmol,中间体-198的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为50％的标题化合物(89mg)。

[2903] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.37(1H,brs),7.85(1H,dd,J＝5.5,1.4Hz),7.52(1H,d,J＝1.4Hz),7.45(1H,d,J＝7.8Hz),7.28(1H,dd,J＝7.3,1.4Hz),7.32(1H,dd,J＝7.3,1.4Hz),7.06(1H,dd,J＝7.3,5.5),2.40(3H,s)。

[2904] MS(ESI)m/z:259.9$(M+H)^+$。

[2905] 中间体-199：

[2906] 3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2907] 使用2-氯-5-甲氧基苯胺来替代2-氯-4-甲基苯胺,通过与中间体-198的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法经3个步骤制备了产率为6％的标题化合物。

[2908] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.39(1H,brs),7.86(1H,d,J＝5.0,1.4Hz),7.58(1H,d,J＝8.7Hz),7.39(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.23(1H,dd,J＝3.2Hz),7.14(1H,dd,J＝8.7,3.2Hz),7.07(1H,dd,J＝7.8,5.0Hz),3.79(3H,s)。

[2909] MS(ESI)m/z:275.9$(M+H)^+$。

[2910] 中间体-200：

[2911] 3-(2-氯-5-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2912] 使用2-氯-5-氟苯胺来替代2-氯-4-甲基苯胺,通过与中间体-198的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为24％的标题化合物。

[2913] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 11.46(1H,brs),7.88(1H,dd,J＝7.8,5.5Hz),7.77(1H,dd,J＝8.7,5.5Hz),7.67(1H,ddd,J＝9.1,5.5,2.7Hz),7.48(1H,ddd,J＝9.1,5.5,2.7Hz),7.41(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.09(1H,dd,J＝7.8,5.5Hz)。

[2914] MS(ESI)m/z:263.8$(M+H)^+$。

[2915] 中间体-201：

[2916] 3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2917] 使用1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺来替代3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺,通过与中间体-187的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为85%的标题化合物。

[2918] MS(ESI)m/z:381.9$(M+H)^+$。

[2919] 中间体-202:

[2920] 3-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2921] <步骤-1>:3-硝基-N-(2-苯氧基乙基)吡啶-2-胺

[2922] 将混合有2-氯-3-硝基吡啶(150mg,0.95mmol)、2-苯氧基乙胺(130mg,0.95mmol)及DIEA(0.50mL,2.84mmol)的混合物在70℃下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～40%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了181mg(74%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[2923] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.55(1H,brs),8.45-8.40(2H,m),7.32-7.25(2H,m),7.00-6.91(3H,m),6.68(1H,dd,J=8.2,5.0Hz),4.22(2H,t,J=5.5Hz),4.07(2H,q,J=5.5Hz)。

[2924] MS(ESI)m/z:260.2$(M+H)^+$。

[2925] <步骤-2>:N^2-(2-苯氧基乙基)吡啶-2,3-二胺

[2926] 使用3-硝基-N-(2-苯氧基乙基)吡啶-2-胺(181mg,0.70mmol,中间体-202的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(160mg,淡棕色胶状物)。

[2927] MS(ESI)m/z:230.3$(M+H)^+$。

[2928] <步骤-3>:3-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2929] 使用N^2-(2-苯氧基乙基)吡啶-2,3-二胺(160mg,0.70mmol,中间体-202的步骤-2)来替代N^1-(1,8-萘啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-170的步骤-3类似的方法制备了产率为16%的标题化合物(32mg,淡黄色固体)。

[2930] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)delta 11.15(1H,s),7.93(1H,d,J=5.0Hz),7.30-7.21(3H,m),7.00(1H,dd,J=7.8,5.0Hz),6.95-6.85(3H,m),4.32(2H,t,J=5.5Hz),4.20(2H,t,J=5.5Hz)。

[2931] MS(ESI)m/z:256.3$(M+H)^+$。

[2932] 中间体-203:

[2933] 1-(6-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2934] 使用N^2-异丙基吡啶-2,5-二胺来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为19%的标题化合物(棕色固体)。

[2935] MS(ESI)m/z:269.3$(M+H)^+$。

[2936] 中间体-204:

[2937] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[2938] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲

基甲磺酸盐(20mg,0.050mmol,甲磺酸酯-4)、甲基1-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(12mg,0.050mmol,中间体-192的步骤-3)及碳酸铯(32mg,0.097mmol)的混合物在100℃下搅拌了4.5小时。用饱和氯化钠水溶液稀释了该混合物。用THF对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。将所获得的混合物溶解于DCM中并用水清洗。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行真空浓缩由此获得了31mg的标题化合物,为粗产物。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一反应中。

[2939] MS(ESI)m/z:544.2$(M+H)^+$。

[2940] 中间体-205:

[2941] 1-(6-((3,3-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2942] <步骤-1>:N^2-(3,3-二氟丙基)-N^5-(2-硝基苯基)吡啶-2,5-二胺

[2943] 使用N^2-(3,3-二氟丙基)吡啶-2,5-二胺(24mg,0.13mmol)来替代1-甲基-1H-吲唑-5-胺,通过与中间体-73的步骤-1类似的方法制备了产率为94%的标题化合物(37mg,棕色胶状物)。

[2944] MS(ESI)m/z:309.2$(M+H)^+$。

[2945] <步骤-2>:N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(3,3-二氟丙基)吡啶-2,5-二胺

[2946] 使用N^2-(3,3-二氟丙基)-N^5-(2-硝基苯基)吡啶-2,5-二胺(37mg,0.12mmol)来替代4-甲基-5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-151的步骤-2类似的方法制备了产率为92%的标题化合物(31mg,棕色胶状物)。

[2947] MS(ESI)m/z:279.3$(M+H)^+$。

[2948] <步骤-3>:1-(6-((3,3-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2949] 将在MeCN(1mL)中混合有N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(3,3-二氟丙基)吡啶-2,5-二胺(31mg,0.11mmol,中间体-205的步骤-2)及CDI(27mg,0.17mmol)的混合物在室温下搅拌了1小时。对反应混合物进行浓缩之后向残留物添加了水。用EtOAc对所获得的混合物进行萃取,并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用24～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了14mg(42%的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[2950] MS(ESI)m/z:305.2$(M+H)^+$。

[2951] 中间体-206:

[2952] 3-(3-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2953] <步骤-1>:N-(3-氯吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺

[2954] 使用2-溴-3-硝基吡啶(150mg,0.74mmol)及3-氯吡啶-4-胺(95mg,0.74mmol)来替代5-氨基吡啶甲酸甲酯及2-溴-1-甲基-3-硝基苯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为76%的标题化合物(141mg)。

[2955] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.9(1H,brs),8.78(1H,d,J＝5.5Hz),8.65-8.59(3H,m),8.44(1H,d,J＝5.5Hz),7.11-7.05(1H,m)。

[2956] MS(ESI)m/z:250.9$(M+H)^+$。

[2957] <步骤-2>:N^2-(3-氯吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺

[2958] 使用N-(3-氯吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(141mg,0.56mmol,中间体-206的步骤-1)来替代2-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺,通过与中间体-43的步骤-2类似的方法制备了产率为33%的标题化合物(41mg)。

[2959] MS(ESI)m/z:220.9(M+H)$^+$。

[2960] <步骤-3>:3-(3-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[2961] 使用N^2-(3-氯吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺(41mg,0.19mmol,中间体-206的步骤-2)来替代N^1-(1,8-萘啶-3-基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-170的步骤-3类似的方法制备了定量产率的标题化合物(46mg)。

[2962] MS(ESI)m/z:246.9(M+H)$^+$。

[2963] 中间体-207:

[2964] N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[2965] 使用甲磺酸酯-4来分别替代甲磺酸酯-1及中间体-39来分别替代3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯,通过与中间体-54类似的方法制备了产率为86%的标题化合物(固体)。

[2966] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.68-8.61(2H,m),7.92(1H,d,J=2.3Hz),7.84(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.66(1H,d,J=8.2Hz),7.25-7.16(1H,m),7.12(2H,d,J=4.0Hz),7.08(1H,d,J=7.3Hz),6.86(1H,t,J=54.7Hz),5.97(1H,d,J=7.8Hz),4.04-3.88(1H,m),3.81(2H,d,J=6.9Hz),2.21-2.09(2H,m),2.02-1.80(3H,m),1.41-1.14(4H,m)。

[2967] MS(ESI)m/z:591.9(M+H)$^+$。

[2968] 中间体-208:

[2969] 4-甲氧基-2-(2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)苯甲腈

[2970] <步骤-1>:4-甲氧基-2-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)苯甲腈

[2971] 将在DMSO(3mL)中混合有2-氟-3-硝基吡啶(90mg,0.63mmol)、2-氨基-4-甲氧基苯甲腈(94mg,0.63mmol)及Cs_2CO_3(619mg,1.90mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%Et OAc/正己烷洗脱,由此获得了62mg(36%的产率)的标题化合物,为橙色固体。

[2972] MS(ESI)m/z:271.3(M+H)$^+$。

[2973] <步骤-2>:2-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯甲腈

[2974] 使用4-甲氧基-2-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)苯甲腈(62mg,0.23mmol,中间体-208的步骤-1)来替代N-(2-硝基苯基)二氢苯并哌喃-3-胺,通过与中间体-88的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(55mg,淡黄色胶状物)。

[2975] MS(ESI)m/z:241.3(M+H)$^+$。

[2976] <步骤-3>:4-甲氧基-2-(2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)苯甲腈

[2977] 使用2-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯甲腈(55mg,0.23mmol,中间体-208的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了定量产率的标题化合物(61mg,淡黄色胶状物)。

[2978] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.52(1H,s),7.99(1H,d,J=8.7Hz),7.92(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.45(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.34(1H,d,J=2.7Hz),7.26(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.13(1H,dd,J=7.8,5.0Hz),3.88(3H,s)。

[2979] MS(ESI)m/z:267.3(M+H)$^+$。

[2980] 中间体-209：

[2981] 1-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2982] 将在1,4-二噁烷(2mL)中混合有1-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(200mg,0.921mmol)、3-碘吡啶(189mg,0.921mmol)、叔丁醇钾(207mg,1.84mmol)、乙酸钯(II)(41mg,0.18mmol)及4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(107mg,0.184mmol)的混合物在100℃下搅拌了1天。对反应混合物进行浓缩,通过氨基官能化硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,并用0～30％MeOH/EtOAc洗脱,由此获得了27mg(10％的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[2983] MS(ESI)m/z:295.3$(M+H)^+$。

[2984] 中间体-210：

[2985] 1-(6-((2,2-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2986] 使用N^2-(2,2-二氟丙基)吡啶-2,5-二胺来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为38％的标题化合物(棕色固体)。

[2987] MS(ESI)m/z:305.2$(M+H)^+$。

[2988] 中间体-211：

[2989] 5-(4-溴吡啶-2-基)噁唑

[2990] 向在MeOH(20mL)中的4-溴吡啶-2-甲醛(0.25g,1.34mmol)溶液添加了碳酸钾(0.557g,4.03mmol)和TosMIC(0.315g,1.61mmol)。将所获得的混合物在室温下搅拌了3小时。蒸发反应混合物直至干燥,用水稀释,并用EtOAc进行了2次萃取。用水和盐水清洗所收集的有机物,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用30％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了196mg(65％的产率)的标题化合物。

[2991] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.45(1H,d,J＝5.5Hz),7.99(1H,s),7.85(1H,d,J＝1.8Hz),7.73(1H,s),7.41(1H,dd,J＝5.5,1.8Hz)。

[2992] 中间体-212：

[2993] 1-(5-氯-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2994] <步骤-1>:3-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[2995] 使用(5-氯-6-氟吡啶-3-基)硼酸(75mg,0.43mmol)来替代(4-氟苯基)硼酸,通过与中间体-4的步骤-1类似的方法制备了产率为11％的标题化合物(17mg,淡黄色胶状物)。

[2996] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.31(1H,dd,J＝2.5,1.6Hz),8.08(1H,dd,J＝7.8,2.5Hz),7.96(1H,dd,J＝7.3,1.8Hz),7.25-7.18(2H,m),6.98(1H,dd,J＝6.4,2.7Hz),1.69(9H,s)。

[2997] <步骤-2>:1-(5-氯-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[2998] 将在NMP(0.5mL)中混合有3-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(17mg,0.046mmol,中间体-212的步骤-1)、甲基胺盐酸盐(39mg,0.58mmol)及DIEA(0.101mL,0.581mmol)的混合物在220℃、微波照射下搅拌了35分钟。向反应混合物添加了水。用EtOAc/THF(50:50)对所获得的混合物进行萃取,并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化所获得的残留物来获得

了11mg(85%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[2999] MS(ESI)m/z:275.1(M+H)$^+$。

[3000] 中间体-:213

[3001] 1-(1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3002] 使用1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺来替代喹喔啉-6-胺,通过与中间体-179的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为72%的标题化合物。

[3003] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.15(1H,brs),8.30(1H,d,J=2.3Hz),8.06(1H,d,J=2.3Hz),7.41(1H,d,J=0.9Hz),7.10-7.03(2H,m),6.98(1H,td,J=7.8,1.8Hz),6.85(1H,d,J=7.8Hz),3.82(3H,s),2.27(3H,d,J=0.9Hz)。

[3004] MS(ESI)m/z:279.3(M+H)$^+$。

[3005] 中间体-214:

[3006] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3007] 将在DMSO(5mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(500mg,1.26mmol,甲磺酸酯-4)、3-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(359mg,1.26mmol,中间体-122)及碳酸铯(1.23g,3.78mmol)的混合物在80℃下搅拌了一夜。用水(30mL)稀释该混合物以获得悬浮液。通过过滤收集沉淀物,用二异丙基醚(10mL)清洗并进行了真空干燥。将在TFA(20mL)中的固体在75℃下搅拌了一夜。对该混合物进行浓缩,通过氨基官能化硅胶柱色谱法纯化,并用50～85%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了420mg(76%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[3008] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.51(1H,brs),8.80(1H,d,J=2.3Hz),8.62(1H,brd,J=7.8Hz),8.12(1H,d,J=2.3Hz),7.87(1H,dd,J=5.1,1.4Hz),7.46(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.11(1H,t,J=53Hz),6.98(1H,dd,J=5.1,2.7Hz),3.70-3.62(1H,m),3.63(2H,d,J=6.9Hz),1.91-1.84(2H,m),1.80-1.69(1H,m),1.69-1.59(2H,m),1.23-1.04(4H,m)。

[3009] MS(ESI)m/z:435.8(M+H)$^+$。

[3010] 中间体-215:

[3011] N-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡嗪-2-羧酰胺

[3012] <步骤-1>:3-(5-(甲氧基羰基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[3013] 将在DMSO(3mL)中混合有5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯(100mg,0.58mmol)、2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(136mg,0.58mmol)及Cs_2CO_3(283mg,0.87mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用10%柠檬酸水溶液稀释了该混合物。收集沉淀物并用二异丙基醚清洗,由此获得了178mg(83%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[3014] MS(ESI)m/z:371.2(M+H)$^+$。

[3015] <步骤-2>:N-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡嗪-2-羧酰胺

[3016] 使用3-(5-(甲氧基羰基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(178mg,0.48mmol,中间体-215的步骤-1)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了产率为57%的标题化合物

(74mg,淡粉色固体)。

[3017] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.51(1H,d,J＝1.4Hz),9.12(1H,d,J＝1.4Hz),8.88(1H,q,J＝5.0Hz),8.09(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.19(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.11(2H,d,J＝7.8Hz),2.85(3H,d,J＝5.0Hz)。未能观测到因NH产生的信号。

[3018] MS(ESI)m/z:270.2(M+H)$^{+}$。

[3019] 中间体-216:

[3020] 1-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3021] 使用N^2-环丙基吡啶-2,5-二胺来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为30%的标题化合物(棕色固体)。

[3022] MS(ESI)m/z:267.2(M+H)$^{+}$。

[3023] 中间体-217:

[3024] 1-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3025] 使用1-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(13mg,0.053mmol,中间体-192的步骤-3)来替代3-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯,通过与中间体-212的步骤-2类似的方法制备了产率为52%的标题化合物(26mg,棕色胶状物)。

[3026] MS(ESI)m/z:255.2(M+H)$^{+}$。

[3027] 中间体-218:

[3028] 3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3029] 使用1-甲基-1H-吲唑-5-胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为74%的标题化合物(米白色固体)。

[3030] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.30(1H,brs),8.12(1H,s),7.94(1H,d,J＝1.4Hz),7.89(1H,dd,J＝5.1,1.4Hz)7.74(1H,d,J＝8.7Hz),7.57(1H,dd,J＝8.7,1.8Hz),7.37(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.06(1H,dd,J＝7.8,2.3Hz),408(3H,s)。

[3031] MS(ESI)m/z:265.9(M+H)$^{+}$。

[3032] 中间体-219:

[3033] 5-(4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[3034] 使用1-溴-3-氟-2-硝基苯来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯,通过与中间体-101的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为52%的标题化合物。

[3035] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.91(1H,brs),8.86(1H,t,J＝1.4Hz),8.84(1H,brd,J＝5.0Hz),8.20(2H,d,J＝1.4Hz),7.08-6.97(3H,m),2.85(3H,d,J＝5.0Hz)。

[3036] MS(ESI)m/z:287.3(M+H)$^{+}$。

[3037] 中间体-220:

[3038] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸

[3039] <步骤-1>:

[3040] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[3041] 使用甲磺酸酯-4及5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(102mg,0.38mmol,中间体-36的步骤-3)来替代甲磺酸酯-1及2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3及步骤-4类似的方法制备了产率为75%的标题化合物(固体)。

[3042] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.04(1H,d,J=2.3Hz),8.64(1H,d,J=2.3Hz),8.33(1H,d,J=8.7Hz),8.18(1H,dd,J=8.5,2.5Hz),7.92(1H,d,J=2.3Hz),7.26-7.19(2H,m),7.19-7.06(2H,m),6.85(1H,t,J=54.7Hz),5.89(1H,d,J=7.3Hz),4.06(3H,s),4.03-3.90(1H,m),3.83(2H,d,J=6.9Hz),2.17(2H,brd,J=11.9Hz),2.05-1.82(3H,m),1.42-1.16(4H,m)。

[3043] MS(ESI)m/z:569.8$(M+H)^+$。

[3044] <步骤-2>:5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸

[3045] 向在MeOH(3mL)中混合有中间体-220的步骤-1(162mg,0.28mmol)的混合物添加了2M氢氧化钠水溶液(2mL)并在室温下搅拌了2小时。向该混合物添加2M盐酸并使固体沉淀。收集沉淀的固体,用水清洗,由此制备了产率为84%的标题化合物(133mg,固体)。

[3046] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.98(1H,t,J=1.6Hz),8.83(1H,d,J=2.3Hz),8.68(1H,d,J=7.8Hz),8.25(2H,d,J=1.4Hz),8.16(1H,d,J=2.3Hz),7.40(1H,d,J=7.8Hz),7.35(1H,br),7.28-7.17(2H,m),7.15(1H,t,J=54.0Hz),7.15-7.07(1H,m),3.80(2H,d,J=7.3Hz),3.77-3.65(1H,m),2.02-1.68(5H,m),1.37-1.11(4H,m)。

[3047] MS(ESI)m/z:555.8$(M+H)^+$。

[3048] 中间体-221:

[3049] 3-氯-N-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[3050] <步骤-1>:3-氯-5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[3051] 将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(50mg,0.248mmol)、5-氨基-3-氯吡啶甲酸甲酯(46mg,0.248mmol)、$Pd_2(dba)_3$(11mg,0.012mmo l)、Xantphos(14mg,0.025mmol)及K_3PO_4(105mg,0.495mmol)的混合物在80℃下搅拌了1小时。将该反应混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～33%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了58mg(76%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[3052] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.38(1H,brs),8.53(1H,d,J=2.4Hz),8.26(1H,dd,J=8.4,1.6Hz),7.71(1H,d,J=2.4Hz),7.60-7.52(1H,m),7.47-7.42(1H,m),7.09-7.03(1H,m),4.02(3H,s)。

[3053] MS(ESI)m/z:308.1$(M+H)^+$。

[3054] <步骤-2>:5-((2-氨基苯基)氨基)-3-氯吡啶甲酸甲酯

[3055] 对在MeOH(3mL)中混合有3-氯-5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(58mg,0.189mmol,中间体-221的步骤-1)的混合物进行排气并回填了N_2气体。对其添加了氧化铝载5%钯(10mg)。对该混合物进行排气,回填H_2气体,并在室温、H_2气氛下进行了搅拌。2.5小时之后,对反应混合物进行排气,回填N_2气体,并通过硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行了真空浓缩,由此获得了52mg(99%的产率)的化合物,为红棕色油。

[3056] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.12(1H,d,J＝2.4Hz),7.19-7.09(2H,m),6.91(1H,d,J＝2.4Hz),6.88-6.78(2H,m),5.77(1H,brs),3.95(3H,s),3.78(2H,brs)。

[3057] MS(ESI)m/z:278.2$(M+H)^+$。

[3058] <步骤-3>:3-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[3059] 将在THF(3mL)中混合有5-((2-氨基苯基)氨基)-3-氯吡啶甲酸甲酯(52mg,0.189mmol,中间体-221的步骤-2)、CDI(91mg,0.562mmol)的混合物在室温下搅拌了14小时。对该混合物进行了浓缩。用IPE(10mL)悬浮了残留固体。通过过滤收集沉淀物,用IPE清洗,由此获得了25mg(44％的产率)的标题化合物,为米色固体。

[3060] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.43(1H,brs),8.87(1H,d,J＝1.8Hz),8.39(1H,d,J＝1.8Hz),7.57(1H,s),7.25(1H,d,J＝7.6Hz),7.18-7.03(2H,m),3.93(3H,s)。

[3061] MS(ESI)m/z:304.1$(M+H)^+$。

[3062] <步骤-4>:3-氯-N-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[3063] 使用3-氯-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(25mg,0.082mmol,中间体-221的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了产率为99％的标题化合物(24mg,淡橙色固体)。

[3064] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.81(1H,d,J＝2.0Hz),8.74-8.66(1H,m),8.32(1H,d,J＝2.0Hz),7.21-7.02(4H,m),2.81(3H,d,J＝4.8Hz)。

[3065] MS(ESI)m/z:303.1$(M+H)^+$。未能观测到因NH产生的信号。

[3066] 中间体-222:

[3067] N,6-二甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[3068] <步骤-1>:6-甲基-5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[3069] 将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(50mg,0.248mmol)、5-氨基-6-甲基吡啶甲酸甲酯(41mg,0.248mmol)、Pd2(dba)3(11mg,0.012mmol)、Xantphos(14mg,0.025mmol)及K_3PO_4(105mg,0.495mmol)的混合物在100℃下搅拌了1.5小时。将该反应混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了53mg(75％的产率)的标题化合物,为橙色固体。

[3070] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.40(1H,brs),8.26(1H,dd,J＝8.4,1.2Hz),8.05(1H,d,J＝8.0Hz),7.78(1H,d,J＝8.4Hz),7.53-7.46(1H,m),7.19(1H,dd,J＝8.4,1.2Hz),7.01-6.93(1H,m),4.02(3H,s),2.68(3H,s)。

[3071] MS(ESI)m/z:288.2$(M+H)^+$。

[3072] <步骤-2>:5-((2-氨基苯基)氨基)-6-甲基吡啶甲酸甲酯

[3073] 对在MeOH(3mL)中的6-甲基-5-((2-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯(53mg,0.184mmol,中间体-222的步骤-1)溶液进行排气并回填了N_2气体。对其添加了10％Pd/C(10mg)。对该混合物进行排气,回填H_2气体,并在室温、H_2气氛下进行了搅拌。2小时之后,对反应混合物进行排气,回填N_2气体,并通过硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行了真空浓缩来获得了47mg(99％的产率)的标题化合物。

[3074] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.87(1H,d,J＝8.8Hz),7.17-7.07(2H,m),6.87-6.75(3H,m),5.45(1H,brs),3.96(3H,s),3.75(2H,brs),2.64(3H,s)。

[3075] MS(ESI)m/z:258.2$(M+H)^+$。

[3076] <步骤-3>:6-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯

[3077] 将在THF(3mL)中混合有5-((2-氨基苯基)氨基)-6-甲基吡啶甲酸甲酯(47mg,0.184mmol,中间体-222的步骤-2)、CDI(89mg,0.548mmol)的混合物在室温下搅拌了16小时。对该混合物进行了浓缩。将残留物倒入IPE(3mL)和THF(3mL)中。对该混合物进行了浓缩。用IPE(10mL)悬浮了残留固体。用IPE清洗所获得的固体,由此获得了51mg(99％的产率)的标题化合物,为米色固体。

[3078] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.30(1H,brs),8.11-8.04(2H,m),7.14-7.07(2H,m),7.03-6.96(1H,s),6.73(1H,d,J＝7.6Hz),3.93(3H,s),2.37(3H,s)。

[3079] MS(ESI)m/z:284.2$(M+H)^+$。

[3080] <步骤-4>:N,6-二甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[3081] 使用6-甲基-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯(51mg,0.180mmol,中间体-222的步骤-3)来替代5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-87类似的方法制备了产率为99％的标题化合物(51mg,红色棕色油)。

[3082] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 12.01(1H,brs),8.78-8.73(1H,m),8.05-7.98(2H,m),7.17-7.07(2H,m),7.03-6.97(1H,m),6.72(1H,d,J＝7.6Hz),2.86(3H,d,J＝4.8Hz),2.38(3H,s)。

[3083] MS(ESI)m/z:283.2$(M+H)^+$。

[3084] 中间体-223:

[3085] 2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-3-羧酸

[3086] <步骤-1>:2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-3-羧酸甲酯

[3087] 将在DMF(4mL)中混合有1H-吲唑-3-羧酸甲酯(260mg,1.45mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸盐(411mg,1.77mmol)及K_2CO_3(408mg,2.95mmol)的混合物在60℃下搅拌了3小时。用水稀释反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用10％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了标题化合物,为米白色固体(229mg,60％的产率)。

[3088] MS(ESI)m/z:259.1$(M+H)^+$。

[3089] <步骤-2>:2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-3-羧酸

[3090] 使用2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吲唑-3-羧酸甲酯(113mg,0.44mmol,中间体-223的步骤-1)来替代3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了定量产率的标题化合物(110mg,米白色固体)。

[3091] MS(ESI)m/z:245.1$(M+H)^+$。

[3092] 中间体-224:

[3093] N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3094] <步骤-1>:6-溴-4-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[3095] 在0℃下,向在THF(30mL)中混合有6-溴-4-甲基吡啶-3-胺(1.0g,5.4mmol)、1-氟-2-硝基苯(777mg,5.5mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(1.2g,10.7mmol),并在室温下搅拌了一夜。真空去除溶剂之后将混合物添加到饱和氯化铵水溶液中,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,用异丙基醚研磨固体并过滤,由此制备了产率为81%的标题化合物(1.33g,固体)。

[3096] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.17(1H,s),8.32(1H,s),8.24(1H,dd,J=7.2,1.2Hz),7.48(1H,s),7.41(1H,ddd,J=8.4,6.8,1.6Hz),6.86(1H,ddd,J=8.8,6.8,0.8Hz),6.78(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),2.27(3H,s)。

[3097] MS(ESI)m/z:307.8$(M+H)^+$。

[3098] <步骤-2>:N^1-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[3099] 将在乙醇(30mL)及H_2O(10mL)中混合有6-溴-4-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺(1.33g,4.3mmol,中间体-224的步骤-1)、Fe(723mg,13.0mmol)、氯化铵(693mg,13.0mmol)的混合物在90℃下搅拌了一夜。使该混合物通过硅藻土,并用DCM清洗。向该混合物添加水,用DCM进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,用异丙基醚研磨粗产物并过滤,由此制备了产率为84%的标题化合物(1.01g,固体)。

[3100] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.66(1H,s),7.22(1H,s),7.17-6.89(2H,m),6.86-6.67(2H,m),4.97(1H,s),3.63(2H,br),2.23(3H,s)。

[3101] MS(ESI)m/z:277.9$(M+H)^+$。

[3102] <步骤-3>:1-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3103] 向在THF(20mL)中混合有N^1-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(1.01g,3.6mmol)的混合物添加了CDI(942mg,5.8mmol),并在室温下搅拌了2天。真空去除溶剂之后将混合物添加到饱和氯化铵水溶液中,用DCM进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,用异丙基醚清洗残留物,并进行过滤,由此制备了产率为75%的标题化合物(826mg,固体)。

[3104] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 10.50(1H,s),8.38(1H,s),7.60(1H,s),7.20-7.11(2H,m),7.11-7.03(1H,td,J=7.3,1.8Hz),6.72(1H,d,J=7.8Hz),2.26(3H,s)。

[3105] MS(ESI)m/z:303.8$(M+H)^+$。

[3106] <步骤-4>:N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3107] 使用1-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(中间体-224的步骤-3)来替代中间体-39,通过与中间体-207类似的方法制备了产率为80%的标题化合物(固体)。

[3108] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.64(1H,d,J=2.3Hz),8.33(1H,s),7.92(1H,d,J=2.3Hz),7.56(1H,s),7.22-7.14(1H,m),7.12-7.04(2H,m),6.86(1H,t,J=54.8Hz),6.78-6.72(1H,m),5.97(1H,d,J=8.2Hz),4.05-3.88(1H,m),3.83(2H,d,J=6.9Hz),2.21(3H,s),2.20-2.08(2H,m),2.05-1.81(3H,m),1.42-1.16(4H,m)。

[3109] MS(ESI)m/z:605.8$(M+H)^+$。

[3110] 中间体-225:

[3111] 1-(5-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2

(3H)-酮

[3112] 使用1-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(中间体-57的步骤-1)来替代1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,通过与中间体-42类似的方法制备了定量产率的标题化合物(淡黄色固体)。

[3113] MS(ESI)m/z:357.1$(M+H)^+$。

[3114] 中间体-226:

[3115] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3116] <步骤-1>:3-(2-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[3117] 将在1,2-二氯乙烷(2mL)中混合有2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(28mg,0.12mmol)、乙酸铜(II)(54mg,0.30mmol)、吡啶(0.029mL,0.36mmol)及(2-氯吡啶-4-基)硼酸(47mg,0.30mmol)的混合物在60℃下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用4～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了5.2mg(13%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[3118] MS(ESI)m/z:346.1$(M+H)^+$。

[3119] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3120] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(14mg,0.038mmol,甲磺酸酯-1)、3-(2-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(5.2mg,0.14mmol,中间体-226的步骤-1)及碳酸铯(24mg,0.074mmol)的混合物搅拌了2小时在100℃。用饱和氯化钠水溶液稀释了该混合物。用THF对该混合物进行了萃取。对有机层进行浓缩,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化所获得的残留物来获得了17mg的标题化合物,为粗产物。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一反应中。

[3121] MS(ESI)m/z:510.0$(M+H)^+$。

[3122] 中间体-227:

[3123] 3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲唑

[3124] 将在1,4-二噁烷(0.5mL)中混合有6-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(136mg,0.46mmol)、双(频哪醇合)二硼(234mg,0.92mmol)、乙酸钾(90mg,0.92mmol)、乙酸钯(II)(10mg,0.046mmol)及2-(二环己基膦)联苯基(32mg,0.092mmol)的混合物在80℃下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用6～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了127mg(81%的产率)的标题化合物,为无色糖浆。

[3125] MS(ESI)m/z:342.9$(M+H)^+$。

[3126] 中间体-228:

[3127] N-甲基-5-(4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[3128] 使用1-溴-3-甲基-2-硝基苯来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯,通过与中间体-101的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为36%的标题化合物。

[3129] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.41(1H,brs),8.86(1H,t,J＝5.0Hz),8.83(1H,brs),8.19(2H,d,J＝1.8Hz),6.97-6.92(3H.m),2.85(3H,d,J＝5.0Hz),2.35(3H,s)。

[3130] MS(ESI)m/z:283.3(M+H)$^{+}$。

[3131] 中间体-229:

[3132] 1-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3133] <步骤-1>:3-甲基-5-硝基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[3134] 在0℃下,向在DMF(7mL)中的3-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(300mg,1.84mmol)溶液添加了氢化钠(60％分散于矿物油中,73.6mg,1.84mmol)并进行了搅拌。30分钟之后,向混合物添加了2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯(0.49mL、2.76mmol),并在室温搅拌了2小时。用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭反应,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用40～100％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了400mg(70％的产率)的标题化合物。

[3135] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.21(1H,d,J＝2.3Hz),8.71(1H,d,J＝2.3Hz),7.23(1H,s),5.66(2H,s),3.54-3.50(2H,m),2.37(3H,s),0.94-0.89(2H,m),-0.07(9H,s)。

[3136] MS(ESI)m/z:308.3(M+H)$^{+}$。

[3137] <步骤-2>:3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺

[3138] 将在MeOH(2mL)中混合有3-甲基-5-硝基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(400mg,1.30mmol,中间体-229的步骤-1)及10％Pd/C(143mg)的混合物在H_2气氛下搅拌了4小时。用硅藻土垫过滤该混合物,过滤并进行浓缩,由此获得了350mg(97％的产率)的标题化合物。

[3139] MS(ESI)m/z:278.3(M+H)$^{+}$。

[3140] <步骤-3>:1-(3-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3141] 使用3-溴-2-硝基吡啶来替代2-溴-3-硝基吡啶,通过与中间体-187的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为33％的标题化合物。

[3142] MS(ESI)m/z:395.9(M+H)$^{+}$。

[3143] 中间体-230:

[3144] 4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[3145] 使用4-(4-溴苯基)-1H-吡唑(100mg,0.45mmol)来替代3-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,通过与中间体-229的步骤-1类似的方法制备了产率为65％的标题化合物(205mg,淡黄色油)。

[3146] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.77(2H,d,J＝3.7Hz),7.47(2H,d,J＝6.4Hz),7.34(2H,d,J＝6.4Hz),5.43(2H,s),3.78(2H,dd,J＝9.1,8.2Hz),0.90(2H,dd,J＝9.1,8.2Hz),-0.03(9H,s)。

[3147] MS(ESI)m/z:354.8(M+H)$^{+}$。

[3148] 中间体-231:

[3149] 5-氯-2-(氟甲基)烟酸

[3150] <步骤-1>:5-氯-2-(羟甲基)

[3151] 将在水(0.18mL)中混合有3-氯呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(113mg,0.67mmol)及2M氢氧化钠水溶液(0.18mL,0.36mmol)的混合物在80℃下搅拌了2小时。冷却之后对混合物进行了浓缩。在0℃下,向在DMF(1mL)中的残留物添加了溴化苄(0.050mL、0.42mmol)。将该混合物在室温下搅拌了一夜。用2M盐酸中和该混合物,用水稀释,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用50～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了50mg(27%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[3152] MS(ESI)m/z:277.9$(M+H)^+$。

[3153] <步骤-2>:5-氯-2-(氟甲基)

[3154] 在0℃下,向在DCM(1mL)中的5-氯-2-(羟甲基)烟酸苄酯(10mg,0.022mmol,中间体-231的步骤-1)溶液添加了双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(0.012mL,0.067mmol),并搅拌了0.5小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行浓缩,由此获得了11mg(定量产率)的标题化合物,为棕色固体。

[3155] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.74(1H,d,J＝2.3Hz),8.28(1H,dd,J＝2.3,0.9Hz),7.47-7.38(5H,m),5.81(2H,d,J＝46.7Hz),5.39(2H,s)。

[3156] MS(ESI)m/z:279.9$(M+H)^+$。

[3157] <步骤-3>:5-氯-2-(氟甲基)烟酸

[3158] 使用5-氯-2-(氟甲基)烟酸苄酯(10mg,0.023mmol,中间体-231的步骤-2)来替代3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯3-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,通过与中间体-2的步骤-4类似的方法制备了定量产率的标题化合物(8.5mg,米白色固体)。

[3159] MS(ESI)m/z:189.9$(M+H)^+$。

[3160] 中间体-232:

[3161] 1-(3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3162] 使用3-甲基苯并[d]异噁唑-5-胺来替代1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-胺(中间体-116的步骤-2),通过与中间体-116的步骤-3、步骤-4及步骤-5类似的方法,经3个步骤制备了产率为85%的标题化合物(固体)。

[3163] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.22(1H,brd,J＝5.5Hz),7.86-7.83(1H,m),7.73-7.70(1H,m),7.19-7.02(3H,m),6.98(1H,d,J＝7.3Hz),6.51(1H,dd,J＝5.0,1.4Hz),2.62(3H,s)。

[3164] MS(ESI)m/z:266.3$(M+H)^+$。

[3165] 中间体-233:

[3166] 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮

[3167] <步骤-1>:6-甲氧基-N-(2-硝基苄基)吡啶-3-胺

[3168] 向在DCM(2mL)中混合有2-硝基苯甲醛(50mg,0.329mmol)、6-甲氧基吡啶-3-胺(49mg,0.394mmol)及乙酸(0.019mL,0.329mmol)的混合物添加了三乙酰氧基硼氢化钠(105mg,0.493mmol),并在室温下搅拌了一夜。用2M氢氧化钠水溶液清洗反应混合物,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～80%EtOAc/正己烷洗

脱，由此获得了67mg(79％的产率)的标题化合物，为棕色稠油。

[3169] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.06(1H,dd,J＝8.2,1.4Hz),7.64(1H,dd,J＝7.5,1.1Hz),7.58(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),7.51(1H,d,J＝3.2Hz),7.47-7.41(1H,m),6.95(1H,dd,J＝8.7,3.2Hz),6.60(1H,d,J＝9.6Hz),4.67(2H,s),4.08(1H,brs),3.84(3H,s)。

[3170] <步骤-2>:N-(2-氨基苄基)-6-甲氧基吡啶-3-胺

[3171] 对在EtOAc中的中间体-233的步骤-1的产物(42mg,0.162mmol)溶液进行排气并回填N_2气体(3次)。对其添加了铂/氧化铝(5％)(10mg)。对该混合物进行排气并回填H_2气体，在室温下剧烈搅拌了1小时。对反应混合物进行排气并回填N_2气体之后，通过硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物，用0～10％MeOH/EtOAc洗脱，由此获得了37mg(定量产率)的标题化合物，为黄色胶状物。

[3172] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.69(1H,d,J＝2.7Hz),7.18-7.12(2H,m),7.07(1H,dd,J＝8.7,3.2Hz),6.78-6.70(2H,m),6.65(1H,d,J＝8.7Hz),4.22-4.15(4H,m),3.88(3H,s),3.41(1H,s)。

[3173] <步骤-3>:3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮

[3174] 向在THF(1mL)中的中间体-233步骤-2的产物(37mg,0.161mmol)溶液添加了CDI(49mg,0.302mmol)，并在室温下搅拌了一夜。向反应混合物添加了CDI(92mg,0.568mmol)，并在室温下搅拌了1小时。对其添加了CDI(102mg,0.629mmol)，并在室温下搅拌了30分钟。对其进一步添加了CDI(102mg,0.629mmol)，并在室温下搅拌了30分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层，过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物，用15-50％EtOAc/正己烷洗脱来获得了30mg(73％)的标题化合物，为乳白色固体。

[3175] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.18(1H,d,J＝2.7Hz),7.63(1H,dd,J＝8.9,3.0Hz),7.26-7.20(1H,m),7.10-7.08(2H,m),7.03-6.97(1H,m),6.79(1H,d,J＝8.2Hz),6.74(1H,d,J＝7.3Hz),4.81(2H,s),3.95(3H,s)。

[3176] 中间体-234：

[3177] 3-(4-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3178] 使用4-氯苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺，通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法，经2个步骤制备了产率为66％的标题化合物(淡黄色固体)。

[3179] MS(ESI)m/z:246.2$(M+H)^+$。

[3180] 中间体-235：

[3181] 7-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

[3182] <步骤-1>:7-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

[3183] 使用7-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(310mg,0.99mmol)来替代5-溴-2,3-二甲基-2H-吲唑，通过与中间体-95的步骤-2类似的方法制备了产率为52％的标题化合物(188mg，淡黄色固体)。

[3184] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.38-7.30(3H,m),7.18-6.97(4H,m),4.67(2H,brs),3.70(2H,brs),2.91(2H,brs),1.51(9H,s)。未能观测到因NH产生的信号。

[3185] MS(ESI)m/z:367.2(M+H)$^+$。

[3186] <步骤-2>:

[3187] 7-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

[3188] 使用甲磺酸酯-4(85mg,0.21mmol)及7-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(78mg,0.21mmol,中间体-235的步骤-1)来替代甲磺酸酯-1及1-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,通过与中间体-57的步骤-2类似的方法制备了产率为97%的标题化合物(138mg,淡黄色固体)。

[3189] MS(ESI)m/z:666.4(M+H)$^+$。

[3190] 中间体-236:

[3191] 3-(6-甲基喹啉-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3192] 使用6-甲基喹啉-3-胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为83%的标题化合物(灰色固体)。

[3193] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)9.14(1H,d,J=2.3Hz),8.58(1H,d,J=2.3Hz),8.01-7.97(2H,m),7.85(1H,s),7.66(1H,dd,J=8.7,1.8Hz),7.46(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.15(1H,dd,J=7.8,5.0Hz),2.54(3H,s)。未能观测到因NH产生的信号。

[3194] MS(ESI)m/z:277.0(M+H)$^+$。

[3195] 中间体-237:

[3196] 3-(2-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3197] 使用2-氯-4-氟苯胺来替代2-氯-4-甲基苯胺,通过与中间体-198的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为29%的标题化合物。

[3198] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 11.42(1H,brs),7.87(1H,dd,J=5.5,1.4Hz),7.74(1H,dd,J=8.7,3.2Hz),7.70(1H,dd,J=8.6,5.9Hz),7.44(1H,dd,J=8.7,3.2Hz),7.41(1H,dd,J=8.7,3.2Hz),7.08(1H,dd,J=7.8,2.3Hz)。

[3199] MS(ESI)m/z:263.8(M+H)$^+$。

[3200] 中间体-238:

[3201] 3-(3-氯-4-甲基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3202] 使用3-氯-4-甲基苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为97%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3203] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.47(1H,brs),7.96(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.79(1H,d,J=2.3Hz),7.61(1H,dd,J=8.2,2.3Hz),7.50(1H,d,J=8.2Hz),7.41(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.11(1H,dd,J=7.8,5.0Hz),2.40(3H,s)。

[3204] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3205] 中间体-239:

[3206] 2-(2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)苯甲腈

[3207] 使用2-氨基苯甲腈来替代2-氨基-4-甲氧基苯甲腈,通过与中间体-208的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为29%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3208] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.55(1H,brs),8.09(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.95-7.88(2H,m),7.76(1H,dd,J=7.3,1.4Hz),7.71(1H,td,J=7.8,1.4Hz),7.46(1H,dd,

J＝7.8,1.4Hz),7.14(1H,dd,J＝7.8,5.0Hz)。

[3209] MS(ESI)m/z:237.4(M+H)$^+$。

[3210] 中间体-240:

[3211] 5-氟-1-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3212] 使用1-溴-4-氟-2-硝基苯来替代1-溴-2-硝基苯及N^2-甲基吡啶-2,5-二胺来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为70%的标题化合物(棕色固体)。

[3213] MS(ESI)m/z:259.2(M+H)$^+$。

[3214] 中间体-241:

[3215] 6-氟-1-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3216] 使用2-溴-4-氟-1-硝基苯来替代1-溴-2-硝基苯及N^2-甲基吡啶-2,5-二胺来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为49%的标题化合物(棕色固体)。

[3217] MS(ESI)m/z:259.2(M+H)$^+$。

[3218] 中间体-242:

[3219] 5-(7-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[3220] 使用2-氟-1-甲氧基-3-硝基苯来替代1,2-二氟-3-硝基苯,通过与中间体-118的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为30%的标题化合物。

[3221] MS(ESI)m/z:299.1(M+H)$^+$。

[3222] 中间体-243:

[3223] 1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3224] 使用2-氯-5-甲氧基苯胺及4-氯烟酸来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺及2-氯烟酸,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为29%的标题化合物(淡黄色胶状物)。

[3225] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.47(1H,brs),8.31(1H,s),8.17(1H,d,J＝5.5Hz),7.63(1H,d,J＝9.1Hz),7.28(1H,d,J＝3.2Hz),7.18(1H,dd,J＝9.1,3.2Hz),6.75(1H,d,J＝5.5Hz),3.81(3H,s)。

[3226] MS(ESI)m/z:276.2(M+H)$^+$。

[3227] 中间体-244:

[3228] 1-(2-氯-5-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3229] 使用2-氯-5-氟苯胺及4-氯烟酸来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺及2-氯烟酸,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为47%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3230] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.54(1H,brs),8.33(1H,s),8.18(1H,d,J＝5.5Hz),7.82(1H,dd,J＝9.1,5.5Hz),7.74(1H,dd,J＝9.1,3.2Hz),7.52(1H、ddd、J＝9.1,8.2,3.2Hz)、6.81(1H、dd、J＝5.5、0.9Hz)。

[3231] MS(ESI)m/z:264.2(M+H)$^+$。

[3232] 中间体-245:

[3233] N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)

甲基)环己基)-5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺

[3234] 使用中间体-39及甲磺酸酯-3来替代1-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮及甲磺酸酯-1,通过与中间体-57的步骤-2类似的方法制备了产率为87%的标题化合物(固体)。

[3235] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.67(1H,d,J=2.3Hz),8.64(1H,d,J=2.7Hz),7.88(1H,d,J=2.4Hz),7.84(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.66(1H,d,J=8.4Hz),7.24-7.16(1H,m),7.14-7.10(2H,m),7.08(1H,d,J=7.6Hz),5.69(1H,d,J=8.2Hz),4.02-3.88(1H,m),3.81(2H,d,J=6.9Hz),2.15(2H,brd,J=9.6Hz),2.00-1.82(3H,m),1.41-1.12(4H,m)。

[3236] MS(ESI)m/z:609.7$(M+H)^+$。

[3237] 中间体-246:

[3238] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[3239] 使用甲磺酸酯-3(100mg,0.241mmol)来替代甲磺酸酯-1,通过与中间体-54类似的方法制备了产率为85%的标题化合物(112mg,黄色固体)。

[3240] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)delta 8.66(1H,d,J=2.3Hz),8.37(1H,d,J=7.8Hz),8.28(1H,d,J=2.3Hz),8.07-8.00(2H,m),7.22(1H,dd,J=8.7,3.2Hz),7.15(1H,d,J=7.8Hz),7.01-6.93(1H,m),6.91-6.85(2H,m),3.57(2H,d,J=6.9Hz),3.54-3.38(1H,m),1.75-1.66(2H,m),1.66-1.50(3H,m),1.11-0.88(4H,m)。

[3241] MS(ESI)m/z:548.2$(M+H)^+$。

[3242] 中间体-247:

[3243] 4-氟-1-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3244] 使用1-溴-3-氟-2-硝基苯来替代1-溴-2-硝基苯及N^2-甲基吡啶-2,5-二胺来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为57%的标题化合物(棕色固体)。

[3245] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)delta 11.42(1H,s),7.86(1H,d,J=2.6Hz),7.27(1H,dd,J=8.8,2.6Hz),6.84-6.71(2H,m),6.68-6.60(1H,m),6.47(1H,dd,J=7.3,1.4Hz),6.39(1H,d,J=8.8Hz),2.62(3H,d,J=4.6Hz)。

[3246] MS(ESI)m/z:259.2$(M+H)^+$。

[3247] 中间体-248:

[3248] 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[3249] <步骤-1>:5-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[3250] 在0℃下,向在DMF(1mL)和THF(1mL)中的5-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(100mg,0.47mmol)溶液添加了氢化钠(60%分散于矿物油中,20mg,0.50mmol)。将该混合物在室温下搅拌了30分钟。在0℃下,向混合物添加了2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯(0.10mL、0.57mmol)。将该混合物在室温下搅拌了30分钟。在0℃下,用水稀释反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～15%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了161mg(定量产率)的标题化合物。

[3251] MS(ESI)m/z:342.8(M+H)$^+$。

[3252] <步骤-2>:2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[3253] 将在1,4-二噁烷(2.5mL)中的5-溴-2-甲基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(72mg,0.19mmol,中间体-248的步骤-1)、双(频哪醇合)二硼(57mg,0.22mmol)、乙酸钾(55mg,0.56mmol)及[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(15mg,0.019mmol)溶液在80℃下搅拌了一夜。对该混合物进行了浓缩。通过胺胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用0～20%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了13mg(16%的产率)的标题化合物,为淡黄色糖浆。

[3254] 中间体-249:

[3255] 1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3256] <步骤-1>:N-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-硝基吡啶-3-胺

[3257] 使用3-溴-2-硝基吡啶(250mg,1.23mmol)及2-氯-5-甲氧基苯胺(162mg,1.03mmol)来替代2-溴-1-甲基-3-硝基苯及5-氨基吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-101的步骤-1类似的方法制备了产率为79%的标题化合物(228mg,淡黄色固体)。

[3258] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.16(1H,brs),8.07(1H,dd,J=4.1,1.4Hz),7.63(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.43(1H,d,J=8.7,4.1Hz),7.42(1H,d,J=9.2Hz),6.93(1H,d,J=2.7Hz),6.78(1H,dd,J=9.2,2.7Hz),3.81(3H,s)。

[3259] MS(ESI)m/z:280.2(M+H)$^+$。

[3260] <步骤-2>:N^3-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2,3-二胺

[3261] 使用甲基N-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-硝基吡啶-3-胺(228mg,0.82mmol,中间体-249的步骤-1)来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(204mg,棕色胶状物)。

[3262] MS(ESI)m/z:250.2(M+H)$^+$。

[3263] <步骤-3>:1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3264] 将在THF(3mL)中混合有N^3-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2,3-二胺(204mg,0.82mmol,中间体-249的步骤-2)及CDI(331mg,2.04mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用10%柠檬酸水溶液淬冷该混合物。收集沉淀物并用二异丙基醚清洗,由此获得了194mg(96%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[3265] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)delta 11.88(1H,s),7.99(1H,dd,J=4.1,2.3Hz),7.62(1H,d,J=8.7Hz),7.29(1H,d,J=2.7Hz),7.16(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.01(1H,s),7.00(1H,d,J=2.3Hz),3.80(3H,s)。

[3266] MS(ESI)m/z:276.2(M+H)$^+$。

[3267] 中间体-250:

[3268] 1-(2-氯-5-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3269] 使用2-氯-5-氟苯胺来替代2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为82%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3270] ^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)delta 11.95(1H,s),8.01(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.81(1H,dd,J=9.1,5.5Hz),7.73(1H,dd,J=9.1,3.2Hz),7.51(1H,ddd,J=9.1,7.8,3.2Hz),

7.09(1H,dd,J＝7.8,1.4Hz),7.02(1H,dd,J＝7.8,5.0Hz)。

[3271] MS(ESI)m/z:264.2(M+H)$^+$。

[3272] 中间体-251:

[3273] 1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3274] 使用4-氟-3-甲氧基苯胺来替代2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为76%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3275] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.85(1H,brs),7.99(1H,dd,J＝5.0,1.4Hz),7.42-7.31(3H,m),7.14-7.10(1H,m),7.03(1H,dd,J＝7.8,5.0Hz),3.87(3H,s)。

[3276] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3277] 中间体-252:

[3278] N-((1r,4r)-4-((3-(2-溴吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3279] <步骤-1>:2-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺

[3280] 使用2-溴吡啶-4-胺(200mg,1.42mmol)来替代2,4-二氟苯胺,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为50%的标题化合物(208mg,棕色固体)。

[3281] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.20(1H,s),8.28-8.19(2H,m),7.64-7.56(2H,m),7.32(1H,d,J＝2.4Hz),7.15-7.07(1H,m),7.05(1H,dd,J＝5.7,2.4Hz)。

[3282] MS(ESI)m/z:296.0(M+H)$^+$。

[3283] <步骤-2>:N^1-(2-溴吡啶-4-基)苯-1,2-二胺

[3284] 使用2-溴-N-(2-硝基苯基)吡啶-4-胺(208mg,0.707mmol,中间体-252的步骤-1)来替代4-甲基-5-((2-甲基-6-硝基苯基)氨基)吡啶甲酸甲酯,通过与中间体-151的步骤-2类似的方法制备了产率为99%的标题化合物(185mg,橙色固体)。

[3285] MS(ESI)m/z:264.0(M+H)$^+$。

[3286] <步骤-3>:1-(2-溴吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3287] 使用N^1-(2-溴吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(185mg,0.700mmol,中间体-252的步骤-2)来替代N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-3类似的方法制备了产率为88%的标题化合物(178mg,淡黄色固体)。

[3288] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.24(1H,s),8.33(1H,d,J＝5.3Hz),7.75(1H,d,J＝1.8Hz),7.56(1H,dd,J＝5.3,1.8Hz),7.12(1H,d,J＝8.2Hz),7.01-6.79(3H,m)。

[3289] MS(ESI)m/z:292.1(M+H)$^+$。

[3290] <步骤-4>:N-((1r,4r)-4-((3-(2-溴吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3291] 使用1-(2-溴吡啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(89mg,0.31mmol,中间体-252的步骤-3)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为94%的标题化合物(160mg,淡黄色固体)。

[3292] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.52(1H,d,J＝5.4Hz),8.49(1H,d,J＝2.3H z),7.88(1H,d,J＝2.0Hz),7.64(1H,dd,J＝5.4,2.0Hz),7.61(1H,d,J＝2.3Hz),7.32(1H,d,J＝7.8Hz),7.25-7.20(1H,m),7.16(1H,t,J＝7.8Hz),7.09(1H,d,J＝7.8Hz),5.54(1H,d,J＝8.2Hz),4.01-3.89(1H,m),3.81(2H,d,J＝6.9Hz),2.61(3H,s),2.24-2.10(2H,m),1.98-

1.86(3H,m),1.39-1.12(4H,m)。

[3293] MS(ESI)m/z:556.0(M+H)$^+$。

[3294] 中间体-253:

[3295] 3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3296] 使用3-溴-4-硝基吡啶来替代3-溴-2-硝基吡啶,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为82%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3297] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.72(1H,brs),8.23(1H,d,J=5.5Hz),7.87(1H,s),7.63(1H,d,J=8.7Hz),7.43(1H,d,J=8.2Hz),7.20-7.13(2H,m),3.81(3H,s)。

[3298] MS(ESI)m/z:276.2(M+H)$^+$。

[3299] 中间体-254:

[3300] 3-(3-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3301] 使用2-氯-5-氟苯胺及3-溴-4-硝基吡啶来替代2-氯-5-甲氧基苯胺及3-溴-2-硝基吡啶,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为82%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3302] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.78(1H,brs),8.30(1H,s),8.26(1H,d,J=5.0Hz),7.66-7.59(1H,m),7.53(1H,dt,J=10.1,2.3Hz),7.50-7.47(1H,m),7.31(1H,td,J=10.1,2.7Hz),7.16(1H,d,J=4.6Hz)。

[3303] MS(ESI)m/z:230.3(M+H)$^+$。

[3304] 中间体-255:

[3305] 5-溴-2-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶

[3306] 在0℃、氮气氛下,向在THF(2mL)中的5-溴-2-(1H-咪唑-2-基)吡啶(100mg,0.446mm)溶液分多次添加了氢化钠(60%分散于矿物油中,20mg,0.491mmol)。在0℃下搅拌30分钟之后,向混合物添加了2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯(0.103mL、0.580mmol),并在0℃下搅拌了1小时。将反应混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行真空浓缩来获得了粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了137mg(87%的产率)的标题化合物。

[3307] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.63(1H,d,J=2.3Hz),8.11(1H,d,J=8.7Hz),7.89(1H,dd,J=8.7,2.3Hz),7.22(1H,d,J=1.4Hz),7.17(1H,d,J=1.4Hz),6.00(2H,s),3.56-3.52(2H,m),0.91-0.86(2H,m),-0.07(9H,s)。

[3308] 中间体-256:

[3309] 4-(3-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[3310] 使用4-(3-溴苯基)-1H-吡唑(66mg,0.291mmol)来替代5-溴-2-(1H-咪唑-2-基)吡啶,通过与中间体-255类似的方法制备了产率为64%的标题化合物(67mg)。

[3311] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.82(1H,d,J=0.9Hz),7.80(1H,br),7.65(1H,dd,J=1.8,1.8Hz),7.44-7.41(1H,m),7.38-7.35(1H,m),7.26-7.22(1H,m),5.46(2H,s),3.62-3.58(2H,m),0.95-0.91(2H,m),-0.01(9H,s)。

[3312] 中间体-257:

[3313] 4-(4-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯

[3314] 将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-

1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.340mmol)、2,4-二溴吡啶(81mg,0.340mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(39mg,0.034mmol)及Cs_2CO_3(332mg,1.020mmol)的混合物在80℃下搅拌了1小时。将该反应混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了23mg(21%的产率)的标题化合物,为无色油。

[3315] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.59(1H,d,J=0.7Hz),8.44-8.41(1H,m),8.20(1H,d,J=0.7Hz),7.72-7.69(1H,m),7.36(1H,dd,J=5.3,1.8Hz),1.68(9H,s)。

[3316] MS(ESI)m/z:324.0$(M+H)^+$。

[3317] 中间体-258:

[3318] 4-溴-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶

[3319] 将在1,4-二噁烷(2mL)中混合有1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(44mg,0.211mmol)、2,4-二溴吡啶(50mg,0.211mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(24mg,0.021mmol)及Cs_2CO_3(206mg,0.633mmol)的混合物在80℃下搅拌了1小时。对反应混合物进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了33mg(66%的产率)的标题化合物,为淡黄色油。

[3320] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.42(1H,d,J=5.2Hz),8.11(1H,d,J=1.6Hz),7.42(1H,d,J=2.2Hz),7.35(1H,dd,J=5.2,1.6Hz),6.86(1H,d,J=2.2Hz),3.99(3H,s)。

[3321] MS(ESI)m/z:238.0$(M+H)^+$。

[3322] 中间体-259:

[3323] N-((1r,4r)-4-((3-(2-溴吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3324] 使用((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(122mg,0.307mmol,甲磺酸酯-4)来替代((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐,通过与中间体-252的步骤-4类似的方法制备了产率为91%的标题化合物(165mg,棕色固体)。

[3325] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.64(1H,d,J=2.3Hz),8.51(1H,d,J=5.4Hz),7.92(1H,d,J=2.3Hz),7.87(1H,d,J=2.0Hz),7.64(1H,dd,J=5.4,2.0Hz),7.32(1H,d,J=7.8Hz),7.25-7.21(1H,m),7.16(1H,t,J=7.8Hz),7.08(1H,d,J=6.9Hz),6.84(1H,t,J=54.7Hz),5.86(1H,d,J=7.3Hz),4.04-3.88(1H,m),3.80(2H,d,J=6.9Hz),2.16(2H,d,J=11.0Hz),2.00-1.83(3H,m),1.39-1.10(4H,m)。

[3326] MS(ESI)m/z:592.0$(M+H)^+$。

[3327] 中间体-260:

[3328] 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3329] 使用3-氟-4-甲氧基苯胺来替代4-甲氧基苯胺,通过与中间体-99的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物。

[3330] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 7.73(1H,dd,J=13.3,2.3Hz),7.67-7.63(2H,m),7.24(1H,t,J=9.6Hz),7.11(1H,dd,J=7.3,1.4Hz),6.86(1H,dd,J=7.3,5.0Hz),3.87(3H,s)。未能观测到因NH产生的信号。

[3331] MS(ESI)m/z:260.1$(M+H)^+$。

[3332] 中间体-261：

[3333] 1-(6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3334] <步骤-1>:1-(6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)prop-1-yn-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3335] 将在DMF(3mL)中混合有1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(50mg,0.17mmol,中间体-39)、2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氢-2H-吡喃(48mg,0.35mmol)、CuI(7mg,0.034mmol)、[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(28mg,0.034mmol)及TEA(0.096mL,0.69mmol)的混合物在65℃下搅拌了1天。用水稀释该反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行浓缩,由此获得了标题化合物,为粗产物。将粗产物用于下一个步骤中,而不进行纯化。

[3336] MS(ESI)m/z:349.8$(M+H)^+$。

[3337] <步骤-2>:1-(6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3338] 将在MeOH(1mL)及THF(0.5mL)中混合有1-(6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)prop-1-yn-1-基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(粗产物,0.17mmol,中间体-261的步骤-1)及10%Pd/C(37mg)的混合物在H_2气氛下搅拌了3小时。用硅藻土垫过滤该混合物,过滤并进行浓缩,由此获得了标题化合物,为粗产物。将粗产物用于下一个步骤中,而不进行纯化。

[3339] MS(ESI)m/z:353.9$(M+H)^+$。

[3340] 中间体-262：

[3341] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3342] 使用6-氟吡啶-3-胺及1,4-二氟-2-硝基苯来替代6-溴-4-甲基吡啶-3-胺及1-氟-2-硝基苯,通过与中间体-224的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为31%的标题化合物。

[3343] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.64(1H,d,J=2.3Hz),8.44(1H,brd,J=1.4Hz),8.02(1H,ddd,J=8.4,6.8,2.8Hz),7.92(1H,d,J=1.8Hz),7.13(1H,dd,J=8.7,3.2Hz),6.98(1H,dd,J=9.1,4.1Hz),6.89-6.77(2H,m),6.85(1H,t,J=54.4Hz),5.97(1H,d,J=7.3Hz),4.09-3.88(1H,m),3.78(2H,d,J=6.9Hz),2.17(2H,d,J=10.5Hz),2.04-1.80(3H,m),1.43-1.11(4H,m)。

[3344] MS(ESI)m/z:547.8$(M+H)^+$。

[3345] 中间体-263：

[3346] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯吡啶-4-基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3347] <步骤-1>:1-(2-氯吡啶-4-基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3348] 使用2-氯吡啶-4-胺及1-溴-4-氟-2-硝基苯来替代N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺及1-溴-2-硝基苯,通过与中间体-193的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为37%的标题化合物。

[3349] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.43(1H,s),8.36(1H,d,J＝5.5Hz),7.62(1H,d,J＝1.6Hz),7.53(1H,dd,J＝5.5,1.6Hz),7.15(1H,dd,J＝8.7,4.6Hz),6.79(1H,dd,J＝8.7,2.3Hz),6.76-6.66(1H,m)。

[3350] MS(ESI)m/z:264.1(M+H)$^{+}$。

[3351] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯吡啶-4-基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3352] 使用1-(2-氯吡啶-4-基)-5-氟-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(中间体-263的步骤-1)及甲磺酸酯-4来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯及甲磺酸酯-1,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为97％的标题化合物。

[3353] MS(ESI)m/z:564.0(M+H)$^{+}$。

[3354] 中间体-264:

[3355] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3356] <步骤-1>:5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[3357] 使用(2-氨基-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯来替代N^5-(2-氨基苯基)-N^2-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二胺,通过与中间体-193的步骤-3类似的方法制备了标题化合物。

[3358] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.21(1H,s),7.42(1H,dd,J＝8.8,4.8Hz),6.73-6.68(1H,m),6.65(1H,dd,J＝8.8,2.3Hz),1.38(9H,s)。

[3359] MS(ESI)m/z:251.2(M-H)$^{-}$。

[3360] <步骤-2>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3361] 使用5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(中间体-264的步骤-1)及甲磺酸酯-4来替代2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯及甲磺酸酯-1,通过与实施例9的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了标题化合物。

[3362] MS(ESI)m/z:551.1(M-H)$^{-}$。

[3363] 中间体-265:

[3364] N-((1r,4r)-4-((3-(5-溴吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3365] 使用5-溴吡啶-2-胺来替代6-溴-4-甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-224的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为29％的标题化合物(淡黄色固体)。

[3366] MS(ESI)m/z:592.0(M+H)$^{+}$。

[3367] 中间体-266:

[3368] 3-(2-氯-5-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3369] 使用2-氯-5-氟苯胺及3-溴-4-硝基吡啶来替代2-氯-4-甲基苯胺及2-溴-3-硝基吡啶,通过与中间体-198的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为11％的标题化合物(淡黄色固体)。

[3370] MS(ESI)m/z:264.1(M+H)$^{+}$。

[3371] 中间体-267:

[3372] 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3373] 使用3-溴-4-硝基吡啶及3-氟-4-甲氧基苯胺来替代3-溴-2-硝基吡啶及2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为72%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3374] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.64(1H,brs),8.24(1H,d,J=5.0Hz),8.18(1H,s),7.53(1H,dd,J=12.4,1.8Hz),7.41-7.31(2H,m),7.13(1H,d,J=5.5Hz),3.92(3H,s)。

[3375] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3376] 中间体-268:

[3377] 1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3378] 使用2-氟-5-甲氧基苯胺来替代2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为31%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3379] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.43(1H,brs),7.90(1H,dd,J=5.0,1.4Hz),7.43-7.34(2H,m),7.17(1H,dd,J=5.9,3.2Hz),7.13-7.07(2H,m),3.78(3H,s)。

[3380] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3381] 中间体-269:

[3382] 3-(2-氯苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3383] 使用2-氯苯胺及3-溴-4-硝基吡啶来替代2-氯-4-甲基苯胺及2-溴-3-硝基吡啶,通过与中间体-198的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为14%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3384] MS(ESI)m/z:246.1(M+H)$^+$。

[3385] 中间体-270:

[3386] 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3387] 使用3-氟-4-甲氧基苯胺来替代2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为49%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3388] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.39(1H,brs),7.94(1H,dd,J=5.1,1.4Hz),7.58(1H,dd,J=12.6,2.4Hz),7.49-7.45(1H,m),7.39(1H,dd,J=7.7,1.4Hz),7.31(1H,J=9.1Hz),7.09(1H,dd,J=7.7,5.3Hz),3.90(3H,s)。

[3389] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3390] 中间体-271:

[3391] 3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3392] 使用3-溴-4-硝基吡啶及2-氟-5-甲氧基苯胺来替代3-溴-2-硝基吡啶及2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为55%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3393] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.72(1H,brs),8.24(1H,d,J=5.0Hz),8.02(1H,s),7.43(1H,t,J=9.6Hz),7.24(1H,dd,J=6.4,3.2Hz),7.17-7.08(2H,m),3.79(3H,s)。

[3394] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3395] 中间体-272:

[3396] 1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3397] 使用3-氟-4-甲氧基苯胺及4-氯烟酸来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺及2-氯烟酸,通

过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了定量产率的标题化合物(淡黄色固体)。

[3398] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3399] 中间体-273:

[3400] 3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3401] 使用2-氟-5-甲氧基苯胺来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为85%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3402] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3403] 中间体-274:

[3404] 1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[3405] 使用2-氟-5-甲氧基苯胺及4-氯烟酸来替代2,3-二氢-1H-茚-5-胺及2-氯烟酸,通过与中间体-98的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为89%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3406] MS(ESI)m/z:260.2(M+H)$^+$。

[3407] 中间体-275:

[3408] N-甲基-4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[3409] 使用4-氯-N-甲基吡啶甲酰胺来替代3-氟异烟腈,通过与中间体-137类似的方法制备了产率为29%的标题化合物。在120℃下进行了该反应。

[3410] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.43(1H,s),8.89(1H,brdd,J=9.2,4.0Hz),8.78(1H,d,J=5.5Hz),8.29(1H,d,J=1.8Hz),7.89(1H,dd,J=5.3,2.1Hz),7.32(1H,d,J=7.8Hz),7.21-7.06(3H,m),2.86(3H,d,J=4.6Hz)。

[3411] MS(ESI)m/z:269.0(M+H)$^+$。

[3412] 中间体-276:

[3413] 1-(3-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[3414] 使用3-氟苯胺来替代2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了标题化合物。

[3415] MS(ESI)m/z:230.2(M+H)$^+$。

[3416] 中间体-277:

[3417] N-((1r,4r)-4-((3-(5-溴吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3418] 使用5-溴吡啶-2-胺来替代2-溴吡啶-4-胺,通过与中间体-252的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为16%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3419] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.52(1H,d,J=2.3Hz),8.32(1H,d,J=2.6Hz),8.19(1H,d,J=7.8Hz),8.05(1H,dd,J=8.8,2.6Hz),7.91(1H,d,J=8.8Hz),7.78(1H,d,J=6.9Hz),7.57(1H,d,J=2.3Hz),7.15(1H,d,J=7.3Hz),7.04-6.96(1H,m),6.96-6.84(1H,m),3.58(2H,d,J=6.9Hz),3.50(1H,s),2.25(3H,s),1.77-1.47(5H,m),1.09-0.91(4H,m)。

[3420] MS(ESI)m/z:556.0(M+H)$^+$。

[3421] 中间体-278:

[3422] N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3423] 使用6-溴吡啶-2-胺来替代2-溴吡啶-4-胺,通过与中间体-252的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为31%的标题化合物(淡黄色固体)。

[3424] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.33(1H,d,J=2.7Hz),8.20(1H,d,J=8.2Hz),8.01(1H,d,J=8.2Hz),7.83-7.77(1H,m),7.76(1H,d,J=7.8Hz),7.59(1H,d,J=2.3Hz),7.43(1H,d,J=7.8Hz),7.18(1H,d,J=6.9Hz),7.04(1H,td,J=7.8,1.4Hz),6.98(1H,td,J=7.7,1.2Hz),3.60(2H,d,J=7.3Hz),3.56-3.42(1H,m),2.26(3H,s),1.77-1.46(5H,m),1.10-0.93(4H,m)。

[3425] MS(ESI)m/z:556.0$(M+H)^+$。

[3426] 中间体-279:

[3427] N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3428] 使用6-溴吡啶-2-胺来替代6-溴-4-甲基吡啶-3-胺,通过与中间体-224的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了产率为46%的标题化合物(棕色固体)。

[3429] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.62(1H,d,J=2.3Hz),8.44(1H,d,J=7.8Hz),8.01(1H,d,J=8.2Hz),7.94(1H,d,J=2.3Hz),7.83-7.70(2H,m),7.42(1H,d,J=7.3Hz),7.17(1H,d,J=6.9Hz),7.11-6.75(3H,m),3.59(2H,d,J=7.3Hz),3.54-3.42(1H,m),1.76-1.45(5H,m),1.11-0.90(4H,m)。

[3430] MS(ESI)m/z:592.0$(M+H)^+$。

[3431] 中间体-280:

[3432] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氯吡嗪-2-基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺

[3433] 使用5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(中间体-264)来替代1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,通过与中间体-57的步骤-1类似的方法制备了标题化合物。

[3434] 实施例合成部分

[3435] 将实施例成部分的各化学结构记载为游离碱。

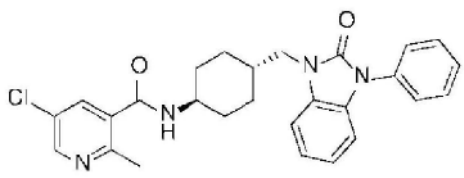
[3436] 方法A1的代表性步骤

[3437] 下述实施例1的制备法代表方法A1。

[3438] 实施例1:

[3439] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3440] [化学式18]

[3441] 

[3442] 将在DMSO(0.5mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(25mg,0.069mmol,甲磺酸盐-1)、1-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(15mg,0.069mmol)及碳酸铯(45mg,0.14mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了7.4mg(22%的产率)的标题化合物。

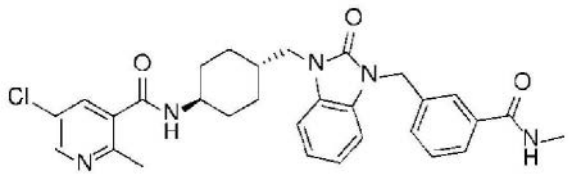
[3443] 方法B的代表性步骤

[3444] 下述实施例4的制备法代表方法B。

[3445] 实施例4:

[3446] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(甲基氨甲酰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3447] [化学式19]

[3448] 

[3449] 将在DCM(2mL)中混合有3-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸(22mg,0.041mmol,中间体-2)、2M甲胺/THF(0.5mL)、HBTU(31mg,0.083mmol)及TEA(0.029mL,0.21mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过氨基官能化硅胶柱色谱法纯化残留物之后,再用制备型LC-MS纯化,由此获得了2.2mg(10%的产率)的标题化合物。

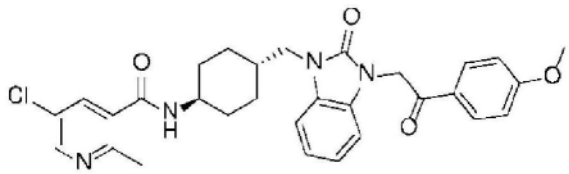
[3450] 方法C1的代表性步骤

[3451] 下述实施例9的制备法代表方法C1。

[3452] 实施例9:

[3453] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3454] [化学式20]

[3455] 

[3456] <步骤-1>:3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[3457] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(500mg,1.39mmol,甲磺酸酯-1)、2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(325mg,1.39mmol)及碳酸铯(903mg,2.77mmol)的混合物在80℃下搅拌了6小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～70%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了487mg(70%的产率)的标题化合物,为

黄色胶状物。

[3458] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.47(1H,d,J＝2.3Hz),7.84(1H,dd,J＝7.8,0.9Hz),7.60(1H,d,J＝2.3Hz),7.21(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),7.13(1H,td,J＝7.8,1.4Hz),6.96(1H,dd,J＝7.8,0.9Hz),5.66(1H,d,J＝8.2Hz),4.00-3.88(1H,m),3.71(2H,d,J＝6.9Hz),2.60(3H,s),2.17-2.09(2H,m),1.98-1.80(3H,m),1.68(9H,s),1.37-1.12(4H,m)。

[3459] MS(ESI)m/z:499.2$(M+H)^+$。

[3460] <步骤-2>:

[3461] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3462] 使用3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(487mg,0.98mmol,实施例9的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(477mg,淡黄色固体)。

[3463] MS(ESI)m/z:399.1$(M+H)^+$。

[3464] <步骤-3>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3465] 将在DMSO(0.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(25mg,0.057mmol,实施例9的步骤-2)、2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(13mg,0.057mmol)及碳酸铯(37mg,0.12mmol)的混合物在室温下搅拌了2小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了5.6mg(18%的产率)的标题化合物。

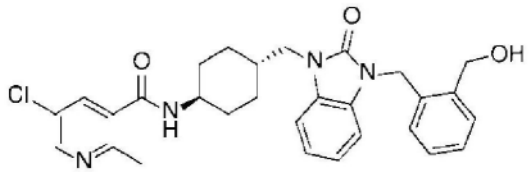
[3466] 方法D的代表性步骤

[3467] 下述实施例11的制备法代表方法D。

[3468] 实施例11:

[3469] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3470] [化学式21]

[3471] 

[3472] 将在THF(1mL)中混合有2-((3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸(34mg,0.064mmol,中间体-3)及CDI(16mg,0.096mmol)的混合物在室温下搅拌了5小时。接着,在室温下,向混合物添加了在水(0.5mL)中的硼氢化钠(10mg,0.26mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过氨基官能化硅胶柱色谱法纯化残留物之后,再用制备型LC-MS纯化,由此获得了7mg(21%的产率)的标题化合物。

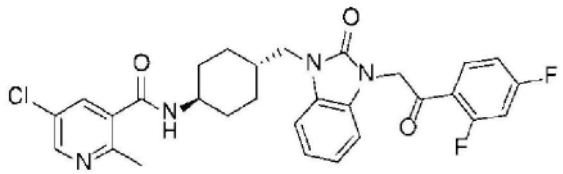
[3473] 方法C2的代表性步骤

[3474] 下述实施例12的制备法代表方法C2。

[3475] 实施例12：

[3476] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3477] [化学式22]

[3478] 

[3479] 将在DMF(0.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(25mg,0.057mmol,实施例9的步骤-2)、2-溴-1-(2,4-二氟苯基)乙酮(19mg,0.069mmol)及碳酸钾(16mg,0.12mmol)的混合物在室温下搅拌了5小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.2mg(10％的产率)的标题化合物。

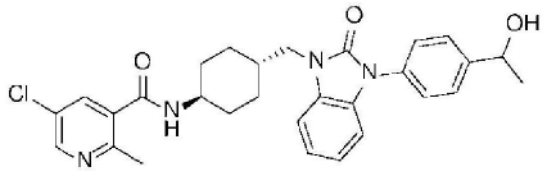
[3480] 方法E的代表性步骤

[3481] 下述实施例19的制备法代表方法E。

[3482] 实施例19：

[3483] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-羟乙基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3484] [化学式23]

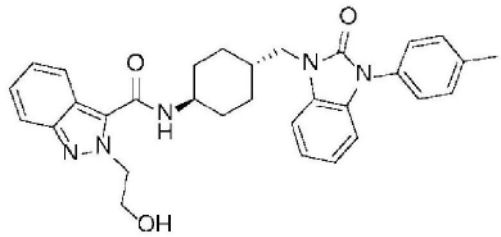
[3485] 

[3486] 在室温下,向在MeOH(1mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(20mg,0.039mmol,实施例18)的混合物添加了硼氢化钠(3mg,0.077mmol)。将该混合物在室温下搅拌了30分钟。用水稀释了该混合物。用DCM对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了4.5mg(22％的产率)的标题化合物。

[3487] 实施例40：

[3488] 2-(2-羟乙基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺

[3489] [化学式24]

[3490] 

[3491] <步骤-1>:2-(2-((二甲基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-羧酸甲酯

[3492] 将在DMSO(5mL)中混合有1H-吲唑-3-羧酸甲酯(300mg,1.70mmol)、(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(489mg,2.04mmol)的混合物在80℃搅拌了5小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc:正己烷(1:1)对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～25%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了163mg(29%的产率)的标题化合物,为淡黄色油。

[3493] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.02(1H,dt,J＝8.7,0.9Hz),7.78(1H,dt,J＝8.7,0.9Hz),7.38-7.33(1H,m),7.30-7.25(1H,m),5.08(2H,t,J＝5.9Hz),4.09(2H,t,J＝5.9Hz),4.03(3H,s),0.78(9H,s),-0.13(6H,s)。

[3494] MS(ESI)m/z:335.3$(M+H)^+$。

[3495] <步骤-2>:2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-羧酸

[3496] 将在THF(1mL)及MeOH(1mL)中混合有2-(2-((二甲基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-羧酸甲酯(163mg,0.49mmol,实施例40的步骤-1)及2M氢氧化钠水溶液(2mL)的混合物在50℃下搅拌了2小时。用2M盐酸对该混合物进行了酸化。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了141mg(90%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[3497] MS(ESI)m/z:321.3$(M+H)^+$。

[3498] <步骤-3>:(1r,4r)-4-(2-(2-羟乙基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己烷羧酸甲酯

[3499] 在室温下,向在DCM(2mL)中混合有2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-羧酸(167mg,0.52mmol,实施例40的步骤-2)、(1r,4r)-4-氨基环己烷羧酸甲酯盐酸盐(101mg,0.52mmol)及TEA(0.29mL,2.01mmol)的混合物添加了EtOAc(0.61mL,1.04mmol)中的1.7M的T3P(注册商标)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～80%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了70mg(39%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[3500] MS(ESI)m/z:346.3$(M+H)^+$。

[3501] <步骤-4>:

[3502] (1r,4r)-4-(2-(2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己烷羧酸甲酯

[3503] 在室温下,向在DCM(1mL)中的(1r,4r)-4-(2-(2-羟乙基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己烷羧酸甲酯(70mg,0.20mmol,实施例40的步骤-3)、DIEA(0.11mL,0.61mmol)及DMAP(2mg,0.02mmol)溶液添加了叔丁基氯二苯基硅烷(0.08mL,0.30mmol)。将该混合物在室温下搅拌了3天用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～50%EtOAc/正

己烷洗脱，由此获得了111mg(94％的产率)的标题化合物，为淡黄色固体。

[3504] <步骤-5>：

[3505] 2-(2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)乙基)-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺

[3506] 在0℃下，向在THF(4mL)中混合有(1r,4r)-4-(2-(2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己烷羧酸甲酯(111mg，0.19mmol，实施例40的步骤-4)的混合物添加了氢化铝锂(11mg，0.29mmol)。将该混合物在0℃下搅拌了1小时。用2M盐酸对该混合物进行酸化，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了101mg(96％的产率)的标题化合物，为淡黄色固体。

[3507] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)delta 7.78(1H,d,J＝8.7Hz)，7.66(1H,d,J＝8.2Hz)，7.40-7.31(7H,m)，7.28-7.17(5H,m)，5.94(1H,d,J＝5.5Hz)，5.06(2H,t,J＝5.5Hz)，4.19(2H,t,J＝5.5Hz)，3.95-3.82(1H,m)，3.49(2H,d,J＝6.4Hz)，2.11-2.00(2H,m)，1.90-1.80(2H,m)，1.52-1.40(1H,m)，1.20-1.08(4H,m)，0.93(9H,s)。未能观测到因OH产生的信号。

[3508] MS(ESI)m/z：556.4$(M+H)^+$。

[3509] <步骤-6>：((1r,4r)-4-(2-(2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐

[3510] 在室温下，向在DCM(3mL)中混合有2-(2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)乙基)-N-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺(101mg，0.18mmol，实施例40的步骤-5)及TEA(0.05mL，0.36mmol)添加了甲基磺酸酐(48mg，0.27mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物。用DCM对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了122mg(定量产率)的标题化合物，为淡橙色固体。

[3511] MS(ESI)m/z：634.5$(M+H)^+$。

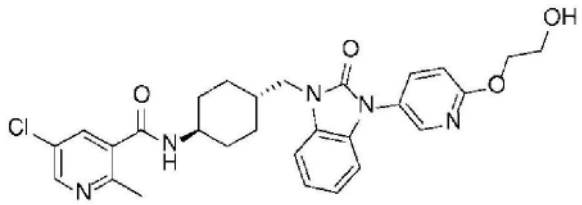
[3512] <步骤-7>：2-(2-羟乙基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺

[3513] 将在DMSO(0.5mL)中混合有((1r,4r)-4-(2-(2-((叔丁基二苯基硅基)氧基)乙基)-2H-吲唑-3-甲酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(30mg，0.047mmol，实施例40的步骤-6)、1-(对甲苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(11mg，0.047mmol)及碳酸铯(31mg，0.095mmol)的混合物在80℃下搅拌了3小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2，1g/6mL，Biotage)纯化残留物，之后利用制备型LC-MS纯化，由此获得了4.3mg(17％的产率)的标题化合物。

[3514] 实施例50：

[3515] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3516] [化学式25]

[3517] 

[3518] <步骤-1>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3519] 将在DMF(2mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(249mg,0.69mmol,甲磺酸酯-1)、1-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(245mg,0.69mmol,中间体-24)及碳酸铯(449mg,1.38mmol)的混合物在80℃下搅拌了1天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了395mg(92%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[3520] MS(ESI)m/z:620.4$(M+H)^+$。

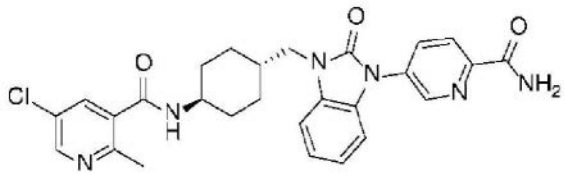
[3521] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3522] 将在MeOH(3mL)及水(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(395mg,0.64mmol,实施例50的步骤-1)及对甲苯磺酸(20mg,0.11mmol)的混合物在70℃下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用DCM对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～90%EtOAc/DCM洗脱,由此获得了207mg(61%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[3523] 实施例62:

[3524] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酰胺

[3525] [化学式26]

[3526] 

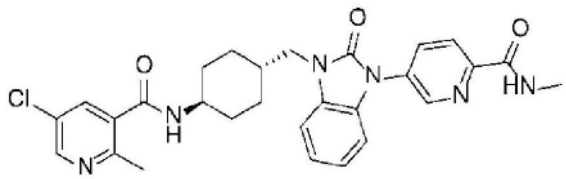
[3527] 将在DMF(2mL)中混合有5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸(25mg,0.048mmol,中间体-36)、氨盐酸盐(13mg,0.24mmol)、HBTU(55mg,0.14mmol)及TEA(0.034mL,0.24mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了7.4mg(30%的产率)的标题化合物。

[3528] 实施例63:

[3529] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-

1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶甲酰胺

[3530] [化学式27]

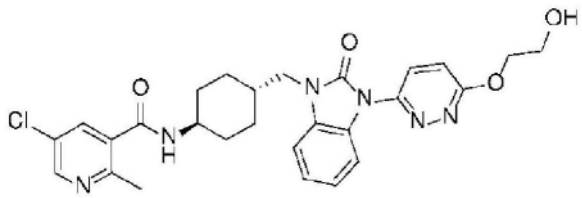
[3531] 

[3532] 将在DMF(2mL)中混合有5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸(25mg,0.048mmol,中间体-36),甲胺盐酸盐(16mg,0.24mmol)、HBTU(55mg,0.14mmol)及TEA(0.034mL,0.24mmol)的混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.3mg(13%的产率)的标题化合物。

[3533] 实施例69:

[3534] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3535] [化学式28]

[3536] 

[3537] 将在DMSO(0.5mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(25mg,0.069mmol,甲磺酸酯-1)、1-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(15mg,0.069mmol,中间体-42)及碳酸铯(68mg,0.21mmol)的混合物在90℃下搅拌了5小时。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。将在MeOH(1mL)和水(1mL)中的残留油和对甲苯磺酸(25mg)在80℃下搅拌了1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了12mg(32%的产率)的标题化合物。

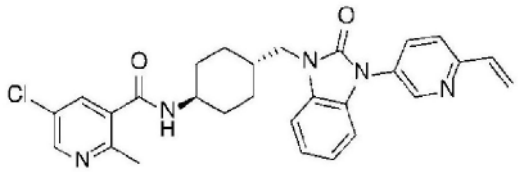
[3538] 方法F的代表性步骤

[3539] 下述实施例70的制备法代表方法F。

[3540] 实施例70:

[3541] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-乙烯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3542] [化学式29]

[3543] 

[3544] 将N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(100mg,0.18mmol,实施例66)、碳酸铯(176mg,0.541mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼烷(36.1mg,0.234mmol)、乙酸钯(II)(2.0mg,0.009mmol)及XPhos(8.59mg,0.018mmol)装入带有搅拌棒的微波小瓶之后用衬有一次性隔膜的盖子密封。将该小瓶在真空下抽空并在氮气氛下进行了吹扫。利用注射器添加无水THF(1mL)和水(0.1mL),搅拌所获得的混合物并在80℃加热一夜。用EtOAc及水对反应混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了真空浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了85mg(94%的产率)的标题化合物。

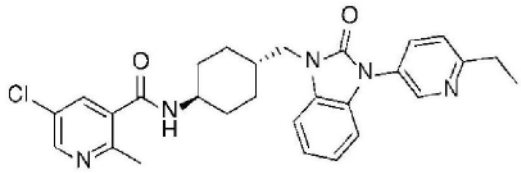
[3545] 方法G的代表性步骤

[3546] 下述实施例72的制备法代表方法G。

[3547] 实施例72:

[3548] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3549] [化学式30]

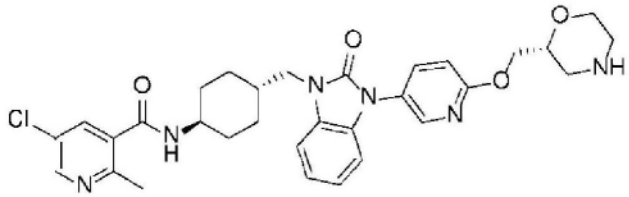
[3550] 

[3551] 向5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-乙烯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(13mg,0.026mmol)的乙醇(1mL)溶液添加了氧化铝(1mg)载5%钯,并将所获得的混合物在室温、氢气氛下搅拌了3小时。滤除催化剂,并对滤液进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(I SOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化所获得的粗产物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了5.7mg(44%的产率)的标题化合物。

[3552] 实施例74:

[3553] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3554] [化学式31]

[3555] 

[3556] <步骤-1>:(R)-2-(((5-(3-(((1r,4R)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-

2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[3557] 使用(R)-2-(((5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(46mg,0.11mmol,中间体-45)来替代3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-2的步骤-3类似的方法制备了产率为46%的标题化合物(68mg,淡黄色胶状物)。

[3558] MS(ESI)m/z:691.8$(M+H)^+$。

[3559] <步骤-2>:5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3560] 将在DCM(1mL)和TFA(1mL)中的(R)-2-(((5-(3-(((1r,4R)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(28mg,0.041mmol,实施例74的步骤-1)溶液在室温下搅拌了1小时。对该混合物进行了浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化残留物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了6.2mg(11%的产率)的标题化合物。

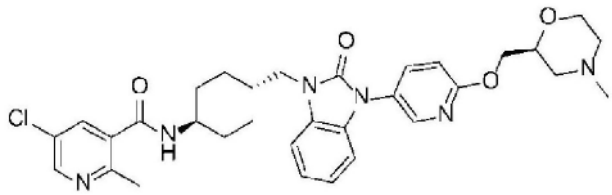
[3561] 方法H的代表性步骤

[3562] 下述实施例75的制备法代表方法H。

[3563] 实施例75:

[3564] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3565] [化学式32]

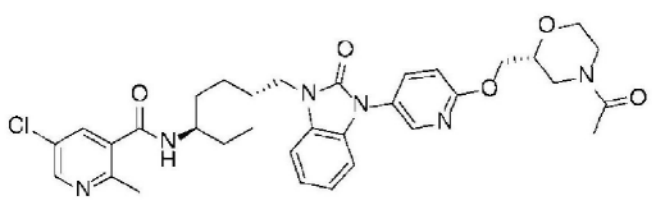
[3566] 

[3567] 在室温下,向在DCM(2mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(10mg,0.017mmol,中间体-46)、聚甲醛(5mg)的混合物添加了三乙酰氧基硼氢化钠(18mg,0.085mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了6.8mg(66%的产率)的标题化合物。

[3568] 实施例77:

[3569] N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-乙酰基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3570] [化学式33]

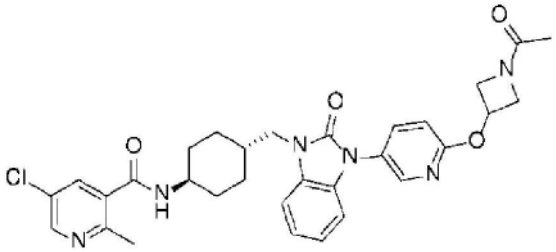
[3571] 

[3572] 向在DCM(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(22mg,0.037mmol,实施例74的步骤-2)及TEA(0.025mL,0.18mmol)的混合物添加了乙酸酐(0.01mL,0.11mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化该混合物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了8.1mg(35%的产率)的标题化合物。

[3573] 实施例78:

[3574] N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3575] [化学式34]

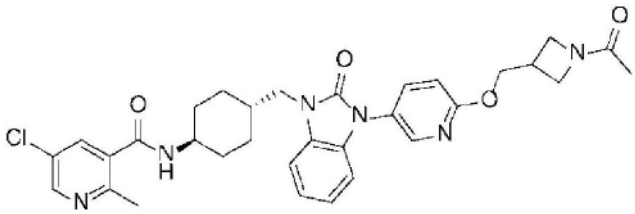
[3576] 

[3577] 向在DCM(1mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(20mg,0.037mmol,中间体-47)及TEA(0.025mL,0.18mmol)的混合物添加了乙酸酐(0.01mL,0.11mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化该混合物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了6.2mg(29%的产率)的标题化合物。

[3578] 实施例79:

[3579] N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3580] [化学式35]

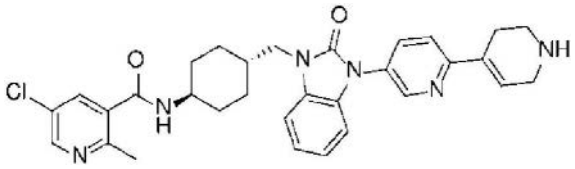
[3581] 

[3582] 向在DCM(1mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(21mg,0.037mmol,中间体-48)及TEA(0.025mL,0.18mmol)的混合物添加了乙酸酐(0.01mL,0.11mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1天。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化该混合物,并用DCM进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了3.9mg(18%的产率)的标题化合物。

[3583] 实施例85:

[3584] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1′,2′,3′,6′-四氢-[2,4′-联吡啶]-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3585] [化学式36]

[3586] 

[3587] 将N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(20mg,0.036mmol,实施例66)、碳酸铯(35.2mg,0.108mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(14.5mg,0.047mmol)、乙酸钯(II)(0.41mg,0.0018mmol)及XPhos(1.72mg,0.0036mmol)装入带有搅拌棒的微波小瓶之后用衬有一次性隔膜的盖子密封。将该小瓶在真空下抽空并在氮气氛下进行了吹扫。利用注射器添加无水THF(1mL)和水(0.1mL),搅拌所获得的混合物并在90℃加热一夜。用EtOAc及水对反应混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了真空浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-5′,6′-二氢-[2,4′-联吡啶]-1′(2′H)-羧酸叔丁酯(22mg,0.033mmol,93%的产率)。然后,将在4M盐酸和1,4-二噁烷(1mL)中的5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-5′,6′-二氢-[2,4′-联吡啶]-1′(2′H)-羧酸叔丁酯(22mg,0.033mmol)溶液在室温下搅拌了1小时。对反应混合物进行浓缩,并用乙酸乙酯-饱和碳酸氢钠水溶液进行了萃取。用盐水清洗有机层,用硫酸钠干燥并进行浓缩,由此获得了标题化合物(18mg,97%的产率)。

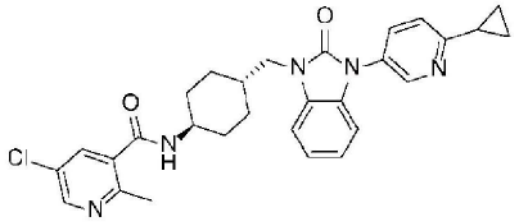
[3588] 方法A2的代表性步骤

[3589] 下述实施例86的制备法代表方法A2。

[3590] 实施例86:

[3591] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3592] [化学式37]

[3593] 

[3594] 将在NMP(0.2mL)中混合有甲磺酸酯-1(4.3mg,0.012mmol)、中间体-51(3mg,0.012mmol)、碳酸铯(9.7mg,0.030mmol)的混合物在80℃下搅拌了4小时。冷却至室温之后,用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了2.2mg(36%的产率)的标题化合物。

[3595] 方法I的代表性步骤

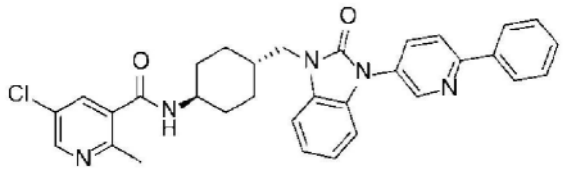
[3596] 下述实施例89的制备法代表方法I。

[3597] 实施例89:

[3598] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-苯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯

并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3599] [化学式38]

[3600] 

[3601] 将在1,4-二噁烷(0.7mL)及饱和碳酸氢钠水溶液(0.7mL)中混合具有N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(25mg,0.045mmol,实施例66)、苯基硼酸(11mg,0.09mmol)及二氯甲烷(4mg,0.004mmol)的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)络合物的混合物在80℃搅拌了3小时。用水稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了9.6mg(39%的产率)的标题化合物。

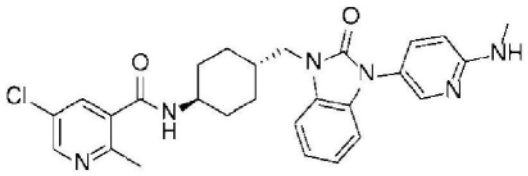
[3602] 方法J的代表性步骤

[3603] 下述实施例91的制备法代表方法J。

[3604] 实施例91:

[3605] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3606] [化学式39]

[3607] 

[3608] 将在NMP(2mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(25mg,0.051mmol,中间体-54)、二甲基胺盐酸盐(27mg,0.51mmol)及DIEA(0.088mL,0.51mmol)的混合物在220℃下,照射微波30分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了10mg(40%的产率)的标题化合物。

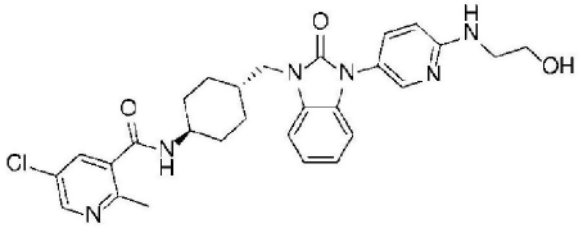
[3609] 方法K的代表性步骤

[3610] 下述实施例93的制备法代表方法K。

[3611] 实施例93:

[3612] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3613] [化学式40]

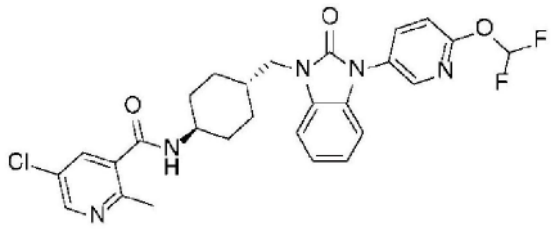
[3614] 

[3615] 将在2-丙醇(0.5mL)中混合有实施例66(15mg,0.027mmol)、2-氨基乙醇(5.0mg,0.081mmol)及TEA(0.02mL,0.14mmol)的混合物在100℃下搅拌了20分钟之后在150℃、微波照射下搅拌了3.5小时。冷却至室温之后,用EtOAc稀释该混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了真空浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了6.8mg(47%的产率)的标题化合物。

[3616] 实施例97:

[3617] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3618] [化学式41]

[3619] 

[3620] <步骤-1>:

[3621] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(叔丁氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3622] 将在1-甲基-2-吡咯烷酮(0.5mL)中混合有实施例66(40mg,0.072mmol)及叔丁醇钾(24.3mg,0.216mmol)的混合物在80℃下搅拌了一夜。向混合物添加了叔丁醇钾(24.3mg,0.216mmol),并在90℃下搅拌。起始物质完全消失后,将反应混合物冷却至室温。用EtOAc稀释该混合物,用1M盐酸清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用20～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了10mg(25%的产率)的标题化合物。

[3623] MS(ESI)m/z:548.5$(M+H)^+$。

[3624] <步骤-2>:

[3625] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3626] 将在DCM(0.2mL)和TFA(0.5mL)中的N-((1r,4r)-4-((3-(6-(叔丁氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(10mg,0.018mmol)溶液在室温下搅拌了30分钟。对反应混合物进行浓缩,并利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了标题化合物,为粗产物(11mg)。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤-3中。

[3627] MS(ESI)m/z:492.3$(M+H)^+$。

[3628] <步骤-3>:

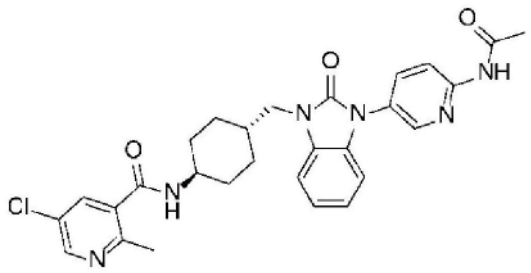
[3629] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3630] 将在乙腈(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(10mg,0.020mmol)及二氟氯乙酸钠(4.7mg,0.030mmol)的混合物在85℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,用EtOAc稀释混合物,并用水清洗。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化有机层,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.0mg(27%的产率)的标题化合物。

[3631] 实施例98:

[3632] N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3633] [化学式42]

[3634] 

[3635] 将在1,4-二噁烷(0.5mL)中混合有实施例66(20mg,0.036mmol)、乙酰胺(3.2mg,0.054mmol)、Xantphos(2mg,0.0036mmol)、乙酸钯(II)(1mg,0.0044mmol)及碳酸铯(23mg,0.072mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向混合物添加了XPhos(4mg,0.0084mmol)和乙酸钯(II)(1mg,0.0044mmol),并在100℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,用EtOAc及水稀释该混合物。用硅藻土垫滤除了可溶解的物质。用EtOAc对滤液进行了萃取。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化有机层,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.0mg(16%的产率)的标题化合物。

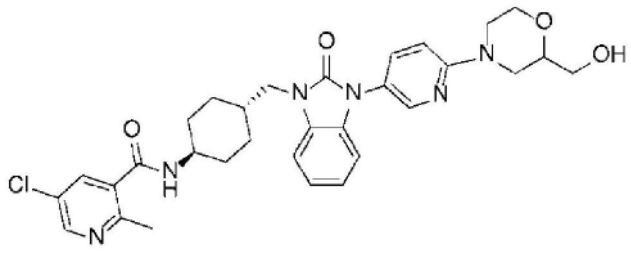
[3636] 方法L的代表性步骤

[3637] 下述实施例99的制备法代表方法L。

[3638] 实施例99:

[3639] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)吗啉代)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3640] [化学式43]

[3641] 

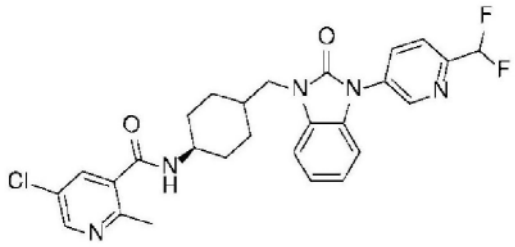
[3642] 将在2-丙醇(0.5mL)中混合有吗啉-2-基甲醇(22mg,0.184mmol)、中间体-54(18mg,0.036mmol)及TEA(0.102mL,0.729mmol)的混合物在160℃、微波照射下搅拌了3小

时。冷却至室温之后，对该混合物进行了浓缩。用EtOAc稀释残留物，用水清洗，用$MgSO_4$干燥，过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了10.4mg(48％的产率)的标题化合物。

[3643] 实施例100：

[3644] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3645] [化学式44]

[3646] 

[3647] <步骤-1>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-醛基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3648] 在-78℃下，使臭氧在DCM(2mL)中的实施例70(100mg，0.199mmol溶液)溶液中鼓泡，直至反应溶液变成淡蓝色。使N^2鼓泡以去除蓝色，向反应混合物添加了二甲基砜(0.087mL、1.20mmol)，并在-78℃下搅拌20分钟之后，在室温下搅拌了一夜。去除溶剂之后，用乙酸乙酯-水对残留物进行了萃取。用盐水清洗有机层，用硫酸钠干燥，过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物，用30～100％EtOAc/正己烷洗脱之后用0～10％MeOH/EtOAc洗脱，由此获得了65mg(65％的产率)的标题化合物，为淡黄色固体。

[3649] MS(ESI)m/z:504.5$(M+H)^+$。

[3650] <步骤-2>：

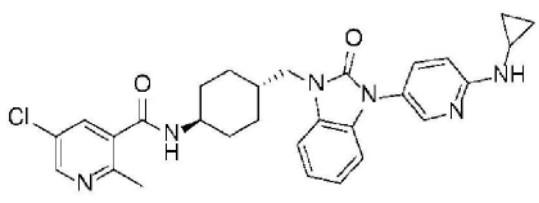
[3651] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3652] 在-50℃下，向在DCM(0.5mL)中的5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-醛基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(20mg，0.040mmol)溶液添加了Deoxo-Fluor(40μL，0.217mmol)，在0℃下搅拌30分钟之后在室温下搅拌了一夜。冷却至0℃之后，用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭该反应。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层，过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了5.8mg(28％的产率)的标题化合物。

[3653] 实施例101：

[3654] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3655] [化学式45]

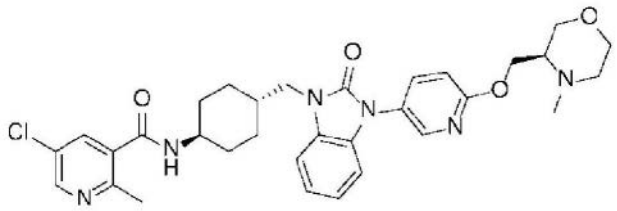
[3656] 

[3657] 在室温下,向在NMP(2mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(25mg,0.051mmol,中间体-54)及环丙基胺(29mg,0.51mmol)的混合物添加了氢化钠(60%分散于矿物油中,22mg,0.15mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了2.1mg(8%的产率)的标题化合物。

[3658] 实施例102:

[3659] 5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3660] [化学式46]

[3661] 

[3662] <步骤-1>:(R)-3-(((5-(3-(((1r,4R)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[3663] 在室温下,向在DMF(2mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(25mg,0.051mmol,中间体-54)及(S)-3-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(11mg,0.51mmol)的混合物添加了氢化钠(60%分散于矿物油中,8mg,0.20mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了23mg(66%的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[3664] MS(ESI)m/z:691.6$(M+H)^+$。

[3665] <步骤-2>:5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-3-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺盐酸盐

[3666] 使用(R)-3-(((5-(3-(((1r,4R)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(23mg,0.033mmol,实施例102的步骤-1),通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(21mg,淡黄色胶状物)。

[3667] MS(ESI)m/z:591.5$(M+H)^+$。

[3668] <步骤-3>:5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

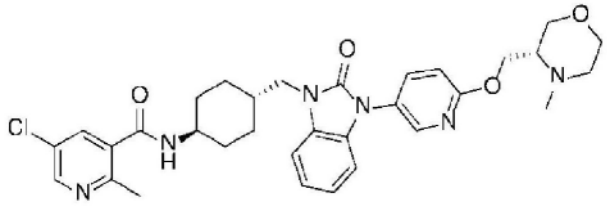
[3669] 在室温下,向在DCM(2mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-3-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺盐酸盐(21mg,0.033mmol,实施例102的步骤-2)、聚甲醛(10mg)的混合物添加了三乙酰氧基硼氢化钠(18mg,0.085mmol)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液

碱化该混合物，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2，1g/6mL，Biotage)纯化残留物，之后利用制备型LC-MS纯化，由此获得了1.9mg(9％的产率)的标题化合物。

[3670] 实施例103：

[3671] 5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3672] [化学式47]

[3673] 

[3674] <步骤-1>：(S)-3-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

[3675] 在室温下，向在DMF(2mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(25mg，0.051mmol，中间体-54)及(R)-3-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(11mg，0.51mmol)的混合物添加了氢化钠(60％分散于矿物油中，8mg，0.20mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。用水稀释该混合物，并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2，1g/6mL，Biotage)纯化残留物来获得了23mg(66％的产率)的标题化合物，为淡黄色胶状物。

[3676] MS(ESI)m/z：691.6$(M+H)^+$。

[3677] <步骤-2>：5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-吗啉-3-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺盐酸盐

[3678] 使用(S)-3-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(23mg，0.033mmol，实施例103的步骤-1)，通过与中间体-1的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(21mg，淡黄色胶状物)。

[3679] MS(ESI)m/z：591.5$(M+H)^+$。

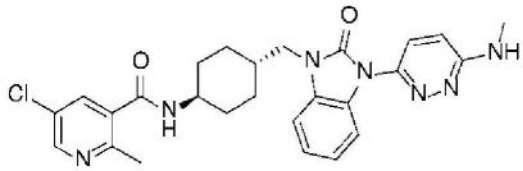
[3680] <步骤-3>：5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3681] 在室温下，向在DCM(2mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-吗啉-3-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺盐酸盐(21mg，0.033mmol，实施例103的步骤-2)、聚甲醛(10mg)的混合物添加了三乙酰氧基硼氢化钠(18mg，0.085mmol)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液碱化该混合物，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，并进行了过滤。对滤液进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2，1g/6mL，Biotage)纯化残留物，之后利用制备型LC-MS纯化，由此获得了2.8mg(14％的产率)的标题化合物。

[3682] 实施例104：

[3683] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3684] [化学式48]

[3685] 

[3686] 将在NMP(2mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氯哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(23mg,0.045mmol,中间体-55),甲胺盐酸盐(30mg,0.45mmol)及DIEA(0.079mL,0.45mmol)的混合物在200℃下,照射微波30分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.2mg(14%的产率)的标题化合物。

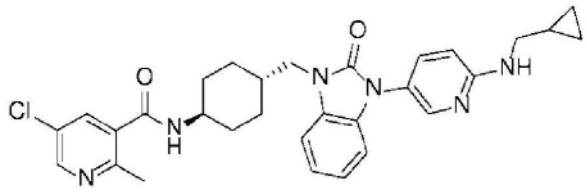
[3687] 方法M的代表性步骤

[3688] 下述实施例105的制备法代表方法M。

[3689] 实施例105:

[3690] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((环丙基甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3691] [化学式49]

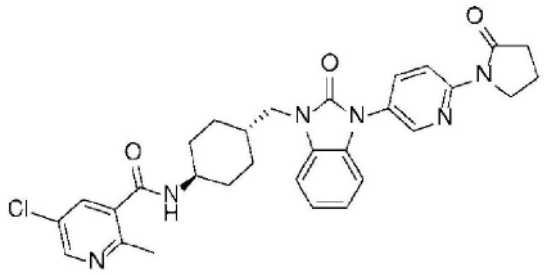
[3692] 

[3693] 将在NMP(2mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(25mg,0.051mmol,中间体-54)、环丙基甲胺(36mg,0.51mmol)、DIEA(0.088mL,0.51mmol)及DBU(0.038mL,0.25mmol)的混合物在220℃下照射微波30分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了5.1mg(18%的产率)的标题化合物。

[3694] 实施例111:

[3695] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3696] [化学式50]

[3697] 

[3698] 将在1,4-二噁烷(0.5mL)中混合有实施例66(20mg,0.036mmol)、吡咯烷-2-酮(6.1mg,0.072mmol)、XPhos(5.2mg,0.011mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(5.0mg,0.0054mmol)及叔戊丙醇(7.9mg,0.072mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,用EtOAc及水稀释该混合物之后用EtOAc进行了萃取。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化有机层,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了10.4mg(52%的产率)的标题化合物。

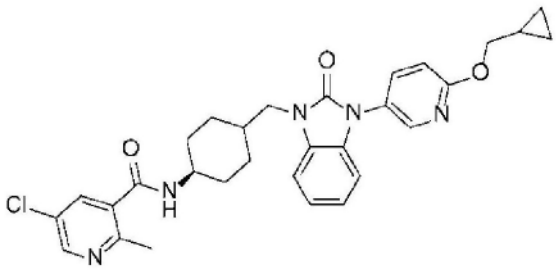
[3699] 方法N的代表性步骤

[3700] 下述实施例112的制备法代表方法N。

[3701] 实施例112:

[3702] 5-氯-N-(4-((3-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3703] [化学式51]

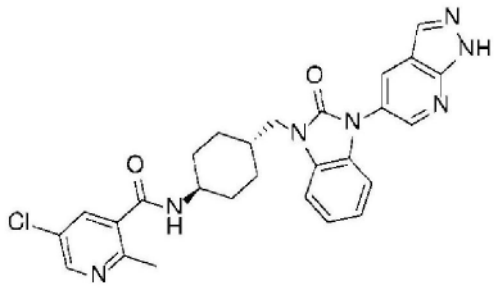
[3704] 

[3705] 将在THF中混合有中间体-54(20mg,0.040mmol)、环丙基甲醇(20mg,0.277mmol)及叔戊丙醇(14mg,0.127mmol)的混合物在90℃下搅拌了11小时。冷却至室温之后,用EtOAc稀释该混合物,用水和盐水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了11.1mg(50%的产率)的标题化合物。

[3706] 实施例128:

[3707] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3708] [化学式52]

[3709] 

[3710] <步骤-1>:5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[3711] 将在甲苯(2mL)中混合有5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(202mg,1.02mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(0.187mL,2.04mmol)及对甲苯磺酸(19mg,0.10mmol)的混合物在100℃下搅拌了4小时。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化混合物,用10～60%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了281mg(98%的产率)的标题化合物,为淡黄色油。

[3712] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.61(1H,d,J＝1.8Hz),8.21(1H,d,J＝0.9Hz),8.17(1H,dd,J＝1.8,0.9Hz),5.70(1H,dd,J＝8.5,2.5Hz),4.04-3.96(1H,m),3.81-3.71(1H,m),2.54-2.38(1H,m),2.22-2.07(2H,m),1.88-1.65(3H,m)。

[3713] <步骤-2>:1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[3714] 用N_2气体脱气之后,将在1,4-二噁烷(3mL)中混合有5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(230mg,0.815mmol)、双(频哪醇合)二硼(621mg,2.45mmol)、Pd(dppf)Cl_2(60mg,0.082mmol)及乙酸钾(240mg,2.45mmol)的混合物在100℃下搅拌了3小时。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化混合物,用10～60%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了200mg(75%的产率)的标题化合物,为棕色油。

[3715] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.89(1H,d,J＝1.4Hz),8.51(1H,d,J＝1.4Hz),8.08(1H,d,J＝0.9Hz),6.18(1H,dd,J＝10.7,2.5Hz),4.17-4.09(1H,m),3.89-3.81(1H,m),2.75-2.53(1H,m),2.20-2.09(1H,m),2.02-1.94(1H,m),1.88-1.72(2H,m),1.69-1.59(1H,m),1.37(12H,s)。

[3716] MS(ESI)m/z:330.3$(M+H)^+$。

[3717] <步骤-3>:2-氧代-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[3718] 将在DCM(3mL)中混合有2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(100mg,0.427mmol)、乙酸铜(II)(116mg,0.640mmol)、TEA(0.089mL,0.640mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(200mg,0.608mmol)及MS 4A(100mg)的混合物在室温下搅拌了4天。向反应混合物添加乙酸铜(II)(116mg,0.640mmol)及TEA(0.089mL,0.640mmol)并在室温下搅拌了一夜。通过氨基官能化硅胶柱色谱法直接纯化该混合物,用5～60%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了127mg(68%的产率)的标题化合物,为白色固体。

[3719] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.67(1H,d,J＝2.3Hz),8.20(1H,d,J＝2.3Hz),8.16(1H,s),7.95(1H,dd,J＝7.5,1.8Hz),7.24-7.14(2H,m),6.89(1H,dd,J＝7.3,1.8Hz),6.18(1H,dd,J＝10.5,2.3Hz),4.20-4.10(1H,m),3.92-3.79(1H,m),2.75-2.60(1H,m),2.26-2.11(1H,m),2.09-2.00(1H,m),1.88-1.77(2H,m),1.73-1.61(10H,m)。

[3720] MS(ESI)m/z:436.2$(M+H)^+$。

[3721] <步骤-4>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3722] 将在NMP(1mL)中混合有甲磺酸酯-1(100mg,0.277mmol)、2-氧代-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(127mg,0.292mmol)、碳酸铯(226mg,0.693mmol)的混合物在80℃下搅拌了一夜。向混合物

添加了甲磺酸酯-1(22mg,0.061mmol),并在80℃下搅拌了16小时。冷却至室温之后,用EtOAc稀释混合物,并用水清洗。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用30～100%EtOAc/正己烷洗脱之后用0～10%MeOH/EtOAc洗脱,由此获得了103mg(62%的产率)的标题化合物。

[3723] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.73(1H,d,J＝2.3Hz),8.49(1H,d,J＝2.3Hz),8.24(1H,d,J＝2.3Hz),8.16(1H,s),7.61(1H,d,J＝2.3Hz),7.22-7.17(1H,m),7.13-7.07(2H,m),7.04-7.00(1H,m),6.18(1H,dd,J＝10.5,2.7Hz),5.57(1H,d,J＝7.8Hz),4.20-4.12(1H,m),4.04-3.80(4H,m),2.80-2.52(4H,m),2.25-2.12(3H,m),2.10-1.76(6H,m),1.73-1.62(1H,m),1.44-1.07(4H,m)。

[3724] MS(ESI)m/z:600.4$(M+H)^+$。

[3725] <步骤-5>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3726] 将在DCM(0.5mL)和TFA(1mL)中的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(103mg,0.172mmol)溶液在室温下搅拌了1.5小时。对反应混合物进行浓缩之后,将残留物溶解于DCM,用饱和碳酸氢钠水溶液清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物的1/3,由此获得了8.8mg(29%的产率)的标题化合物。

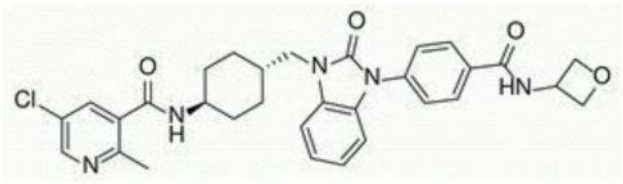
[3727] 方法O的代表性步骤

[3728] 下述实施例130的制备法代表方法O。

[3729] 实施例130:

[3730] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3731] [化学式53]

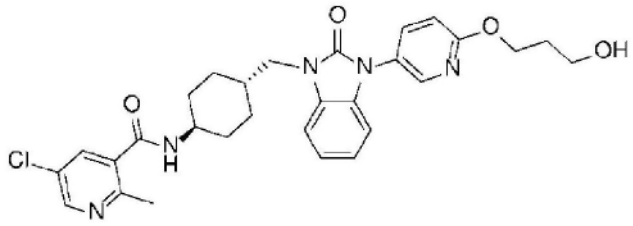
[3732] 

[3733] 将在DMF(1mL)中混合有4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲酸(25mg,0.048mmol,中间体-9)、氧杂环丁烷-3-胺(7mg,0.096mmol)、HBTU(37mg,0.096mmol)及TEA(0.034mL,0.24mmol)的混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液稀释了该混合物。用EtOAc对该混合物进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了5.9mg(21%的产率)的标题化合物。

[3734] 实施例134:

[3735] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3736] [化学式54]

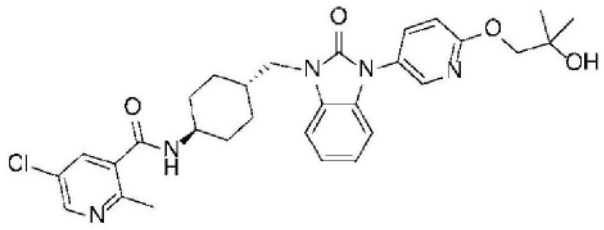
[3737] 

[3738] 将在THF(0.5mL)中混合有中间体-54(15mg,0.030mmol)、1,3-丙二醇(3.5mg,0.046mmol)及叔戊丙醇(8.4mg,0.076mmol)的混合物在120℃、微波照射下搅拌了30分钟。冷却至室温之后,向反应混合物添加MeOH以溶解沉淀物。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化所获得的溶液,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了6.0mg(36%的产率)的标题化合物。

[3739] 实施例135:

[3740] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3741] [化学式55]

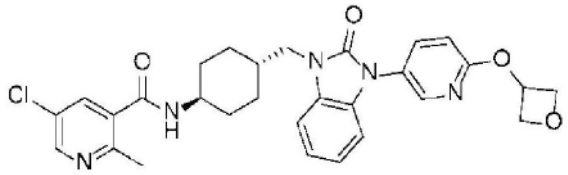
[3742] 

[3743] 使用2-甲基丙烷-1,2-二醇(4.1mg,0.046mmol)来替代1,3-丙二醇,通过与实施例134类似的方法制备了产率为26%的标题化合物(4.3mg)。

[3744] 实施例140:

[3745] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3746] [化学式56]

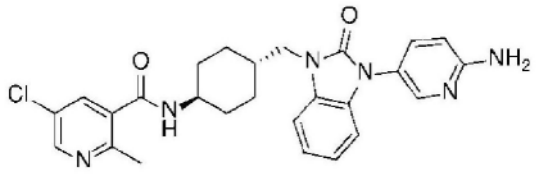
[3747] 

[3748] 使用氧杂环丁烷-3-醇(3.4mg,0.046mmol)来替代1,3-丙二醇,通过与实施例134类似的方法制备了产率为65%的标题化合物(10.8mg)。

[3749] 实施例143:

[3750] N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3751] [化学式57]

[3752] 

[3753] <步骤-1>:N-((1r,4r)-4-((3-(6-叠氮吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3754] 将在DMSO中混合有中间体-54(15mg,0.030mmol)及叠氮化钠(4.0mg,0.061mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,用EtOAc稀释该混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用30～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了10mg(64%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[3755] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.22-9.20(1H,m),8.49(1H,d,J=2.7Hz),8.20(1H,dd,J=9.6,0.9Hz),8.00(1H,dd,J=9.6,1.8Hz),7.62(1H,d,J=2.7Hz),7.31-7.24(1H,m),7.21-7.17(2H,m),7.14(1H,d,J=7.8Hz),5.63(1H,d,J=7.8Hz),4.06-3.90(1H,m),3.85(2H,d,J=6.9Hz),2.61(3H,s),2.23-2.12(2H,m),2.04-1.82(3H,m),1.47-1.11(4H,m)。

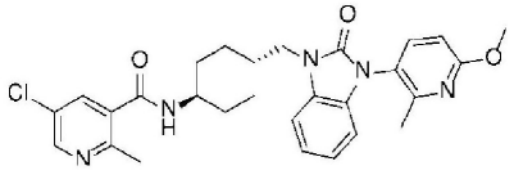
[3756] <步骤-2>:N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3757] 将在THF(1mL)及水(0.1mL)中混合有三苯基膦(6.1mg,0.023mmol)及N-((1r,4r)-4-((3-(6-叠氮吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(10mg,0.019mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。对其添加了2M盐酸,并在室温下搅拌了5小时。向反应混合物添加了2M氢氧化钠水溶液以中和该混合物。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了4.6mg(48%的产率)的标题化合物。

[3758] 实施例149:

[3759] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3760] [化学式58]

[3761] 

[3762] <步骤-1>:6-氟-2-甲基-N-(2-硝基苯基)吡啶-3-胺

[3763] 使用6-氟-2-甲基吡啶-3-胺(500mg,3.96mmol)来替代2,4-二氟苯胺,通过与中间体-20的步骤-1类似的方法制备了产率为64%的标题化合物(562mg,橙色固体)。

[3764] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.20(1H,s),8.25(1H,dd,J=8.5,1.6Hz),7.68(1H,t,J=7.8Hz),7.42-7.36(1H,m),6.88(1H,dd,J=7.8,3.7Hz),6.85-6.80(1H,m),6.65(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),2.45(3H,s)。

[3765] <步骤-2>:N^1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺

[3766] 使用4-氟-2-甲基-N-(2-硝基苯基)苯胺(562mg,2.27mmol,实施例149的步骤-1)

来替代2,4-二氟-N-(2-硝基苯基)苯胺,通过与中间体-20的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(494mg)的标题化合物。

[3767] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.03(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),6.98(1H,dd,J＝8.7,6.9Hz),6.91(1H,dd,J＝7.5,1.4Hz),6.82(1H,dd,J＝7.5,1.4Hz),6.76(1H,td,J＝7.5,1.4Hz),6.63(1H,dd,J＝8.7,3.7Hz),4.92(1H,s),3.73(2H,s),2.46(3H,s)。

[3768] <步骤-3>:1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3769] 使用N^1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(494mg,2.27mmol,实施例149的步骤-2)来替代N^1-(2,4-二氟苯基)苯-1,2-二胺,通过与中间体-20的步骤-3类似的方法制备了产率为92%的标题化合物(511mg,米白色粉末)。

[3770] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.19(1H,s),7.78(1H,dd,J＝8.5,7.3Hz),7.18-7.12(2H,m),7.10-7.05(1H,m),6.97(1H,dd,J＝8.5,3.2Hz),6.67(1H,d,J＝7.3Hz),2.40(3H,s)。

[3771] <步骤-4>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3772] 将在NMP(0.5mL)中混合有甲磺酸酯-1(50mg,0.139mmol)、1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(40mg,0.166mmol)、碳酸铯(113mg,0.346mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。冷却至室温之后,用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用30～100%EtOAc/正己烷洗脱之后用0～10%MeOH/EtOAc洗脱,由此获得了42mg(60%的产率)的标题化合物,为米色固体。

[3773] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.49(1H,d,J＝2.3Hz),7.75(1H,t,J＝7.8Hz),7.61(1H,d,J＝2.3Hz),7.21-7.16(1H,m),7.12-7.05(2H,m),6.95(1H,dd,J＝7.8,3.4Hz),6.71-6.67(1H,m),5.56(1H,d,J＝7.8Hz),4.05-3.89(1H,m),3.84(2H,d,J＝6.9Hz),2.61(3H,s),2.36(3H,s),2.22-2.10(2H,m),2.03-1.82(3H,m),1.43-1.14(4H,m)。

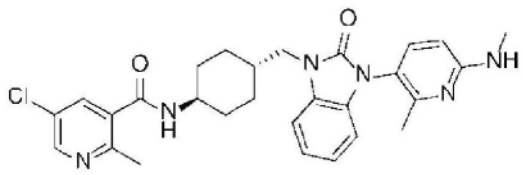
[3774] <步骤-5>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3775] 将在MeOH中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(20mg,0.039mmol)及甲醇钠(4.3mg,0.079mmol)的混合物在120℃下搅拌30分钟之后在150℃下搅拌了30分钟。冷却至室温之后,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化混合物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了9.1mg(44%的产率)的标题化合物。

[3776] 实施例150:

[3777] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3778] [化学式59]

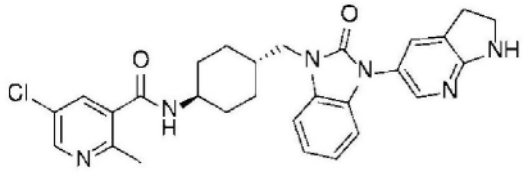
[3779] 

[3780] 将在2-丙醇(0.5mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(20mg,0.039mmol,实施例149的步骤-4)、THF(0.039mL,0.079mmol)中的2M甲基胺、DBU(0.030mL,0.197mmol)、TEA(0.027mL,0.197mmol)的混合物在160℃、微波照射下搅拌了3小时。冷却至室温之后,对该混合物进行了浓缩。将残留物溶解于EtOAc,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了5.1mg(25%的产率)的标题化合物。

[3781] 实施例152:

[3782] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3783] [化学式60]

[3784] 

[3785] <步骤-1>:3-(1-(叔丁氧基羰基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[3786] 使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(222mg,0.640mmol)来替代2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶,通过与中间体-58类似的方法制备了产率为31%的标题化合物(60mg,无色稠油)。

[3787] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.32(1H,d,J=2.3Hz),7.93-7.89(1H,m),7.59-7.56(1H,m),7.21-7.08(2H,m),6.96-6.91(1H,m),4.15-4.08(2H,m),3.13(2H,t,J=8.5Hz),1.69(9H,s),1.58(9H,s)。

[3788] <步骤-2>:5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯

[3789] 使用3-(1-(叔丁氧基羰基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(60mg,0.133mmol)来替代1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,通过与实施例-149的步骤-4类似的方法制备了产率为49%的标题化合物(40mg,米色固体)。

[3790] MS(ESI)m/z:617.2$(M+H)^+$。

[3791] <步骤-3>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3792] 将在DCM(0.5mL)及TFA(1mL)中的5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(40mg,0.065mmol)溶液在室温下搅拌30分钟之后,对反应混合物进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留油,用50～100%EtOAc/正己烷洗脱之后用0～10%MeOH/EtOAc洗脱,由此获得了19mg(57%的产率)的标题化合物,为白色固体。

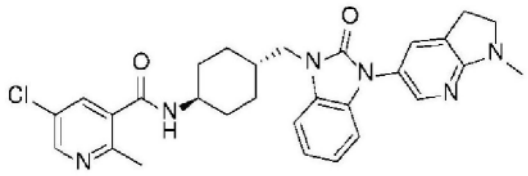
[3793] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.48(1H,d,J=2.3Hz),7.93(1H,d,J=2.3Hz),7.61(1H,d,J=2.3Hz),7.36(1H,d,J=2.3Hz),7.14(1H,td,J=7.7,0.9Hz),7.10-7.02(2H,m),

6.98(1H,dd,J＝7.7,0.9Hz),5.67(1H,d,J＝8.2Hz),4.68(1H,s),4.05-3.87(1H,m),3.79(2H,d,J＝6.9Hz),3.72(2H,t,J＝8.5Hz),3.14(2H,t,J＝8.5Hz),2.22-2.09(2H,m),2.03-1.83(3H,m),1.44-1.12(4H,m)。

[3794] 实施例154：

[3795] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3796] [化学式61]

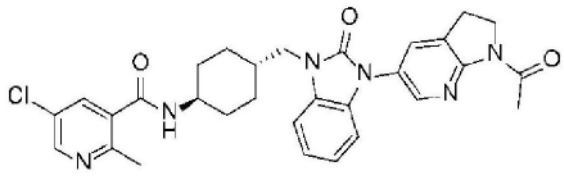
[3797] 

[3798] 将混合有实施例152(10mg,0.019mmol)、甲酸(0.2mL)及37％甲醛(0.2mL)的混合物在80℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了6.9mg(67％的产率)的标题化合物。

[3799] 实施例155：

[3800] N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3801] [化学式62]

[3802] 

[3803] 将在吡啶中混合有实施例152(7mg,0.014mmol)、乙酸酐(0.010mL,0.106mmol)及DMAP(0.5mg,0.004mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩之后,将所获得的残留物溶解于EtOAc,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了5.1mg(67％的产率)的标题化合物。

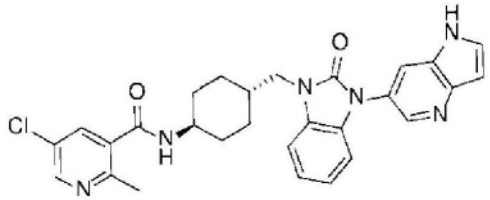
[3804] 方法O的代表性步骤

[3805] 下述实施例158的制备法代表方法O。

[3806] 实施例158：

[3807] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3808] [化学式63]

[3809] 

[3810] <步骤-1>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧

基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3811] 将在DMSO(0.5mL)中混合有甲磺酸酯-1(8.3mg,0.023mmol)、中间体-82(30mg,0.062mmol)及Cs_2CO_3(16mg,0.048mmol)的混合物在80℃下搅拌了5小时。冷却至室温之后,用EtOAc稀释该混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～10%MeOH/EtOAc洗脱,由此获得了40mg(定量产率)的标题化合物。

[3812] MS(ESI)m/z:645.2$(M+H)^+$。

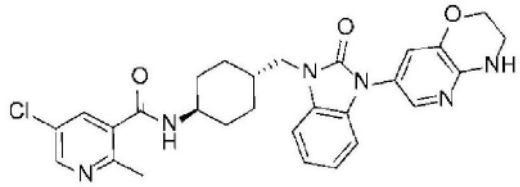
[3813] <步骤-2>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3814] 在室温下,向在DCM(0.5mL)中的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(30mg,0.046mmol)溶液添加了TFA(1mL),并进行了搅拌。30分钟之后,对反应混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了7.8mg(33%的产率)的标题化合物。

[3815] 实施例159:

[3816] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3817] [化学式64]

[3818] 

[3819] 使用中间体-83来替代中间体-82,通过与实施例158的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为37%的标题化合物。

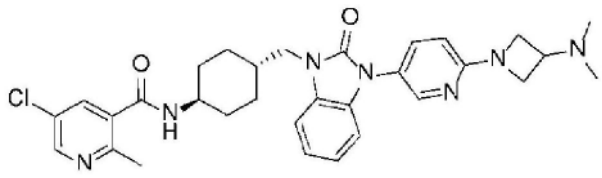
[3820] 方法P的代表性步骤

[3821] 下述实施例161的制备法代表方法P。

[3822] 实施例161:

[3823] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3824] [化学式65]

[3825] 

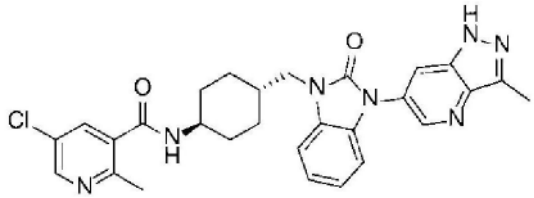
[3826] 将在2-丙醇(0.5mL)中混合有中间体-54(15mg,0.030mmol)、N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺盐酸盐(7.9mg,0.046mmol)、DBU(0.014mL,0.091mmol)及DIEA(0.016mL,0.091mmol)的混合物在120℃、微波照射下搅拌了1小时。对其添加了N,N-二甲基氮杂环丁

烷-3-胺盐酸盐(2.0mg,0.012mmol)、DBU(0.014mL、0.091mmol)及DIEA(0.016mL、0.091mmol),并在120℃、微波照射下搅拌了1小时。对其添加了N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺盐酸盐(2.0mg,0.012mmol)、DBU(0.014mL、0.091mmol)及DIEA(0.016mL、0.091mmol),并在120℃、微波照射下搅拌了30分钟。用EtOAc稀释所获得的混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了8.1mg(46%的产率)的标题化合物。

[3827] 实施例172:

[3828] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3829] [化学式66]

[3830] 

[3831] 使用中间体-93来替代中间体-82,通过与实施例158的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为43%的标题化合物。

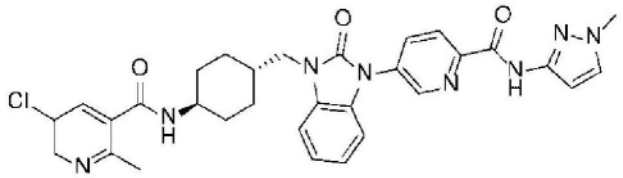
[3832] 方法Q的代表性步骤

[3833] 下述实施例173的制备法代表方法Q。

[3834] 实施例173:

[3835] 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺

[3836] [化学式67]

[3837] 

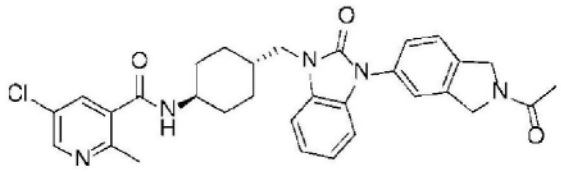
[3838] 向在DMF(1mL)中混合有5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶甲酸(20mg,0.038mmol,中间体-36)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(5.6mg,0.058mmol)及DIEA(0.027mL,0.15mmol)的混合物添加了HATU(29mg,0.077mmol)。将该混合物在室温下搅拌了一夜。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了7.8mg(33%的产率)的标题化合物。

[3839] MS(ESI)m/z:599.2$(M+H)^+$。

[3840] 实施例188:

[3841] N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3842] [化学式68]

[3843] 

[3844] <步骤-1>:5-溴-2-((2-硝基苯基)磺酰基)异吲哚啉

[3845] 将在MeCN(3mL)中混合有5-溴异吲哚啉盐酸盐(500mg,2.13mmol)、2-硝基苯磺酰氯(709mg,3.20mmol)及碳酸钾(884mg,6.40mmol)的混合物在室温下搅拌了1小时。对反应混合物进行浓缩之后,向残留物添加了饱和氯化铵水溶液。用水清洗所获得的混合物来获得了996mg的标题化合物,为淡黄色固体。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一反应中。

[3846] MS(ESI)m/z:382.9$(M+H)^+$。

[3847] <步骤-2>:2-((2-硝基苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异吲哚啉

[3848] 使用5-溴-2-((2-硝基苯基)磺酰基)异吲哚啉(实施例188的步骤-1)来替代6-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑,通过与中间体-107的步骤-1类似的方法,经2个步骤制备了产率为72%的标题化合物(663mg,棕色固体)。

[3849] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.05-8.00(1H,m),7.73(1H,d,J=8.0Hz),7.71-7.66(3H,m),7.64-7.60(1H,m),7.24(1H,d,J=8.0Hz),4.85-4.79(4H,m),1.34(12H,s)。

[3850] MS(ESI)m/z:431.1$(M+H)^+$。

[3851] <步骤-3>:1-(2-((2-硝基苯基)磺酰基)异吲哚啉-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[3852] 使用2-((2-硝基苯基)磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异吲哚啉(361mg,1.51mmol,实施例188的步骤-2)来替代1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶,通过与中间体-84类似的方法制备了产率为31%的标题化合物(205mg,棕色胶状物)。

[3853] MS(ESI)m/z:437.0$(M+H)^+$。

[3854] <步骤-4>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-((2-硝基苯基)磺酰基)异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3855] 使用1-(2-((2-硝基苯基)磺酰基)异吲哚啉-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(104mg,0.074mmol,实施例188的步骤-3)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为38%的标题化合物(64mg,棕色胶状物)。

[3856] MS(ESI)m/z:701.3$(M+H)^+$。

[3857] <步骤-5>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3858] 将在MeCN(0.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-((2-硝基苯基)磺酰基)异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(48mg,0.068mmol,实施例188的步骤-4)、1-十二烷基硫醇(0.033mL,0.14mmol)及DBU(0.021mL,0.14mmol)的混合物在室温下搅拌了2小时。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册

商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化混合物来获得了26mg(75%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[3859] MS(ESI)m/z:516.3$(M+H)^+$。

[3860] <步骤-6>:N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3861] 将在DCM中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异吲哚啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(57mg,0.11mmol,实施例188的步骤-5)、乙酸酐(0.016mL,0.17mmol)及TEA(0.023mL,0.17mmol)的混合物在室温下搅拌了2小时。对反应混合物进行浓缩,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)和氨基官能化硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,并用2～100%MeOH/DCM洗脱。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了3.5mg(6%的产率)的标题化合物。

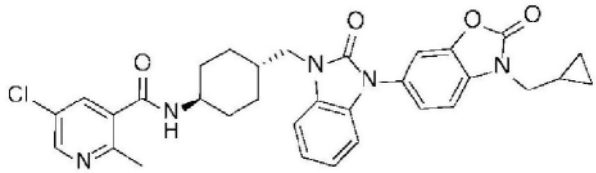
[3862] 方法R的代表性步骤

[3863] 下述实施例195的制备法代表方法R。

[3864] 实施例195:

[3865] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(环丙基甲基)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3866] [化学式69]

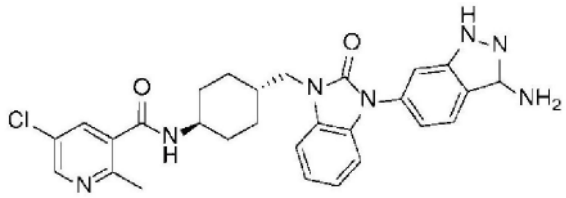
[3867] 

[3868] 将在DMA(0.3mL)中混合有中间体-104(15mg,0.056mmol)、实施例9的步骤-2的产物(15mg,0.038mmol)、碘化铜(I)(11mg,0.056mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.012mL,0.113mmol)及Cs_2CO_3(49mg,0.150mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。冷却至室温之后,用EtOAc稀释反应混合物,用28%氨水溶液清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了6.2mg(28%的产率)的标题化合物。

[3869] 实施例197:

[3870] N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3871] [化学式70]

[3872] 

[3873] <步骤-1>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3874] 使用4-溴-2-氟苯甲腈(38mg,0.188mmol)来替代中间体-104,通过与实施例195类似的方法制备了产率为72%的标题化合物(47mg)。另外,通过硅胶柱色谱法纯化,用20～

100%EtOAc/正己烷洗脱来替代制备型LC-MS。

[3875] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.49(1H,d,J＝2.3Hz),7.79(1H,dd,J＝8.5,7.1Hz),7.64-7.58(2H,m),7.28-7.07(5H,m),5.57(1H,d,J＝7.8Hz),4.01-3.88(1H,m),3.81(2H,d,J＝6.9Hz),2.61(3H,s),2.16(2H,d,J＝10.1Hz),2.01-1.85(3H,m),1.40-1.10(4H,m)。

[3876] MS(ESI)m/z:518.3$(M+H)^+$。

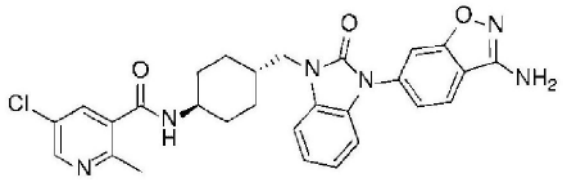
[3877] <步骤-2>:N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3878] 将在EtOH(0.5mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(20mg,0.039mmol)及水合肼(0.010mL,0.193mmol)的混合物在150℃、微波照射下搅拌了20分钟。对其添加了水合肼(0.010mL、0.193mmol),并在150℃、微波照射下搅拌了20分钟。冷却至室温之后,对其添加水,并搅拌了1分钟。通过过滤收集沉淀物,进行真空干燥并利用制备型LC-MS纯化,由此获得了4.6mg(22%的产率)的标题化合物。

[3879] 实施例198:

[3880] N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3881] [化学式71]

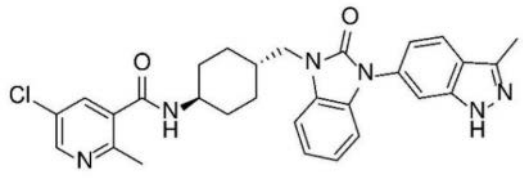
[3882] 

[3883] 将在DMF(0.5mL)及水(0.1mL)中混合有实施例197的步骤-1的产物(20mg,0.039mmol)、N-羟基乙酰胺(8.7mg,0.116mmol)及K_2CO_3的混合物在80℃下搅拌了2小时。冷却至室温之后,用EtOAc稀释该混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了5.9mg(29%的产率)的标题化合物。

[3884] 实施例205:

[3885] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3886] [化学式72]

[3887] 

[3888] <步骤-1>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3889] 使用1-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-6-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(85mg,0.18mmol,中间体-107的步骤-2)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为75%的

标题化合物(83mg,黄色胶状物)。

[3890] MS(ESI)m/z:613.3(M+H)$^+$。

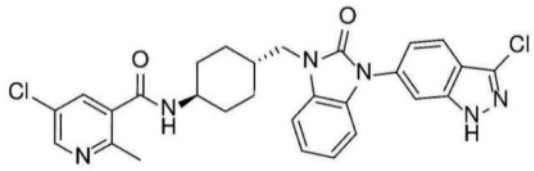
[3891] <步骤-2>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3892] 将在TFA(1mL)中的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(28mg,0.045mmol,实施例205的步骤-1)在室温下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩之后,利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物,由此获得了4.8mg(20%的产率)的标题化合物。

[3893] 实施例210:

[3894] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3895] [化学式73]

[3896] 

[3897] <步骤-1>:6-溴-3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑

[3898] 将在甲苯(2mL)中混合有6-溴-3-氯-1H-吲唑(100mg,0.432mmol)、4-甲基苯甲苯磺酸水合物(3.6mg,0.019mmol)及3,4-二氢-2H-吡喃(0.028mL,0.302mmol)的混合物在80℃下搅拌了2小时。冷却至室温之后,通过硅胶柱色谱法直接纯化混合物,用0～70%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了104mg(76%)的标题化合物,为白色固体。

[3899] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.77(1H,d,J=1.4Hz),7.52(1H,d,J=8.7Hz),7.33(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),5.61(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),4.06-3.97(1H,m),3.80-3.68(1H,m),2.57-2.41(1H,m),2.20-2.01(2H,m),1.83-1.62(3H,m)。

[3900] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3901] 使用6-溴-3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(24mg,0.075mmol)来替代中间体-104,通过与实施例195类似的方法制备了产率为42%的标题化合物(10mg)。另外,通过硅胶柱色谱法纯化,用0～10%MeOH/EtOAc洗脱来替代制备型LC-MS。

[3902] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.48(1H,d,J=2.3Hz),7.87-7.75(2H,m),7.61(1H,d,J=2.3Hz),7.40(1H,dd,J=8.7,1.4Hz),7.25-7.05(4H,m),5.69(1H,dd,J=9.1,2.7Hz),5.63(1H,d,J=8.2Hz),4.08-3.65(5H,m),2.70-2.48(4H,m),2.23-1.90(7H,m),1.84-1.55(3H,m),1.50-1.15(4H,m)。

[3903] MS(ESI)m/z:631.3(M-H)$^-$。

[3904] <步骤-3>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3905] 使用实施例210的步骤-2的产物(10mg,0.016mmol)来替代实施例158的步骤-1的产物,通过与实施例158的步骤-2类似的方法制备了产率为92%的标题化合物(8mg)。

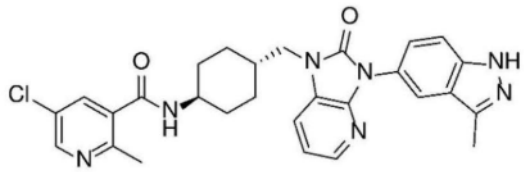
[3906] 方法S的代表性步骤

[3907] 下述实施例212的制备法代表方法S。

[3908] 实施例212：

[3909] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3910] [化学式74]

[3911] 

[3912] <步骤-1>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3913] 使用3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(48mg,0.13mmol,中间体-111)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为18%的标题化合物(15mg,棕色固体)。

[3914] MS(ESI)m/z:614.3$(M+H)^+$。

[3915] <步骤-2>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3916] 将在TFA(1mL)中的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.024mmol,实施例212的步骤-1)在室温下搅拌了2小时。对反应混合物进行浓缩之后,利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物,由此获得了5.1mg(40%的产率)的标题化合物。

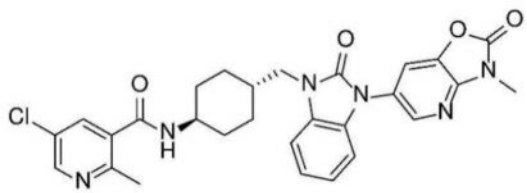
[3917] 方法T的代表性步骤

[3918] 下述实施例215的制备法代表方法T。

[3919] 实施例215：

[3920] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3921] [化学式75]

[3922] 

[3923] 将在MeCN(2mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.038mmol,实施例9的步骤-2)、3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)噁唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(10mg,0.038mmol)、乙酸铜(17mg,0.094mmol)及TEA(0.016mL,0.113mmol)的混合物在100℃下搅拌了2小时。用硅藻土垫过滤了该混合物。对滤液进行了真空浓缩。利用强阴离子交换柱

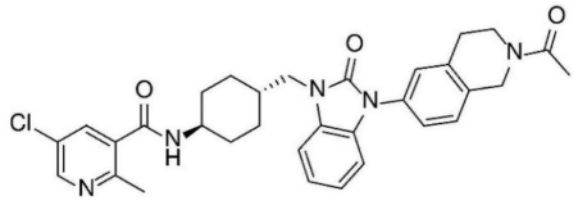
(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了6.2mg(30%的产率)的标题化合物。

[3924] MS(ESI)m/z:547.2(M+H)$^+$。

[3925] 实施例218:

[3926] N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3927] [化学式76]

[3928] 

[3929] <步骤-1>:6-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

[3930] 使用6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯来替代4-(吡啶-4-基氧基)苯胺,通过与中间体-112的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了产率为84%的标题化合物。

[3931] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.12(1H,brs),7.37-7.31(3H,m),7.07-7.04(2H,m),7.00-6.97(2H,m),4.57(2H,s),3.59(2H,t,J=5.9Hz),2.85(2H.t.J=5.9Hz)、1.44(9H、s)。

[3932] MS(ESI)m/z:365.9(M+H)$^+$。

[3933] <步骤-2>:6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

[3934] 使用6-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(101mg,0.28mmol,实施例218的步骤-1)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为87%的标题化合物(151mg)。

[3935] MS(ESI)m/z:630.1(M+H)$^+$。

[3936] <步骤-3>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3937] 在室温下,向在1,4-二噁烷(1mL)中的6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(164mg,0.25mmol,实施例218的步骤-2)溶液添加了1,4-二噁烷(5mL)中的4M的HCl。将该混合物在室温下搅拌了1小时。对该混合物进行浓缩,由此获得了142mg(定量产率)的标题化合物。

[3938] MS(ESI)m/z:530.0(M+H)$^+$。

[3939] <步骤-4>:N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[3940] 在室温下,向在二氯甲烷(2mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-

3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(25mg,0.042mmol,实施例218的步骤-3)及TEA(0.035mL,0.25mmol)的混合物添加了乙酸酐(0.012mL,0.13mmol)。将该混合物在室温下搅拌了一夜。用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了8.3mg(33%的产率)的标题化合物。

[3941] MS(ESI)m/z:572.2$(M+H)^+$。

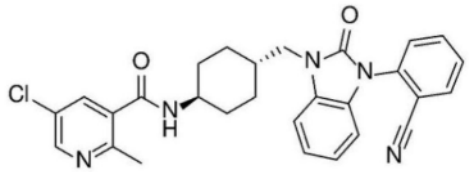
[3942] 方法U的代表性步骤

[3943] 下述实施例219的制备法代表方法U。

[3944] 实施例219:

[3945] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3946] [化学式77]

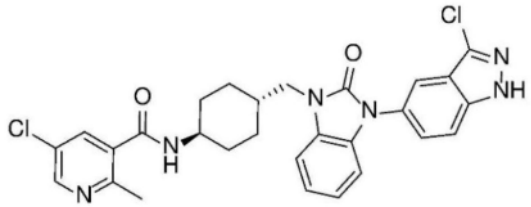
[3947] 

[3948] 将在DMSO(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(25mg,0.063mmol,实施例9的步骤-2)、2-氟苯甲腈(11mg,0.094mmol)及Cs_2CO_3(41mg,0.125mmol)的混合物在100℃搅拌了4小时。向该混合物添加水并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。真空去除溶剂,利用制备型LC-MS纯化粗产物,由此获得了7.9mg(25%的产率)的标题化合物。

[3949] 实施例222:

[3950] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3951] [化学式78]

[3952] 

[3953] <步骤-1>:5-溴-3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑

[3954] 使用5-溴-3-氯-1H-吲唑(100mg,0.432mmol)来替代6-溴-3-氯-1H-吲唑,通过与实施例210的步骤-1类似的方法制备了产率为84%的标题化合物(115mg,无色油)。

[3955] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.82(1H,dd,J=1.8,0.9Hz),7.51(1H,dd,J=9.1,1.8Hz),7.46(1H,dd,J=9.1,0.9Hz),5.64(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),4.01-3.95(1H,m),3.76-3.68(1H,m),2.55-2.44(1H,m),2.20-2.02(2H,m),1.82-1.60(3H,m)。

[3956] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3957] 使用5-溴-3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(59mg,0.188mmol)及N^1,N^1,N^2,

N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(0.066mL、0.439mmol)来分别替代6-溴-3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑及N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺,通过与实施例210的步骤-2类似的方法制备了产率为43%的标题化合物(32mg,米色胶状物)。

[3958] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.49(1H,d,J=2.3Hz),7.84(1H,d,J=1.8Hz),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.63-7.58(2H,m),7.17(1H,td,J=7.5,1.4Hz),7.12-7.02(3H,m),5.72(1H,dd,J=8.9,2.5Hz),5.57(1H,d,J=8.2Hz),4.06-3.90(2H,m),3.84(2H,d,J=6.9Hz),3.80-3.70(1H,m),2.67-2.45(4H,m),2.22-2.08(4H,m),2.02-1.88(3H,m),1.83-1.63(3H,m),1.44-1.15(4H,m)。

[3959] MS(ESI)m/z:631.3$(M-H)^-$。

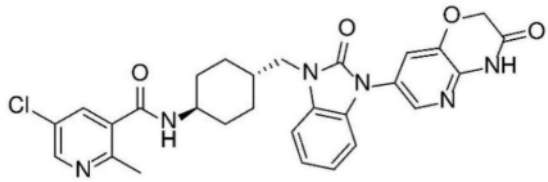
[3960] <步骤-3>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3961] 使用实施例222的步骤-2的产物来替代实施例210的步骤-2的产物,通过与实施例210的步骤-3类似的方法制备了产率为27%的标题化合物(3.5mg)。

[3962] 实施例224:

[3963] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[3964] [化学式79]

[3965] 

[3966] <步骤-1>:7-溴-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[3967] 将在DMF(4mL)中混合有7-溴-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(300mg,1.31mmol)、(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(0.279mL,1.57mmol)及Cs_2CO_3(854mg,2.62mmol)的混合物在70℃下搅拌了2小时。冷却至室温之后,用EtOAc稀释反应混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～100%EtOAc/正己烷洗脱来获得了215mg(46%)的标题化合物,为无色油。

[3968] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.12(1H,d,J=2.1Hz),7.41(1H,d,J=2.1Hz),5.56(2H,s),4.70(2H,s),3.72-3.67(2H,m),1.00-0.94(2H,m),-0.02(9H,s)。

[3969] <步骤-2>:7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[3970] 将在1,4-二噁烷(2mL)中混合有7-溴-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(100mg,0.278mmol,实施例224的步骤-1)、4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-八甲基-2,2′-联(1,3,2-二氧杂硼烷)(85mg,0.334mmol)、Pd(dppf)Cl_2-DCM加合物(23mg,0.028mmol)及乙酸钾(82mg,0.835mmol)的混合物在120℃、微波照射下搅拌了20分钟。对该混合物进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～33%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了99mg(88%的产率)的标题化合物,为黄色油。

[3971] H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.40(1H,d,J=1.4Hz),7.59(1H,d,J=1.4Hz),5.62

(2H,s),4.66(2H,s),3.75-3.66(2H,m),1.34(12H,s),0.99-0.93(2H,m),0.02(9H,s)。

[3972] MS(ESI)m/z:407.4(M+H)$^+$。

[3973] <步骤-3>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

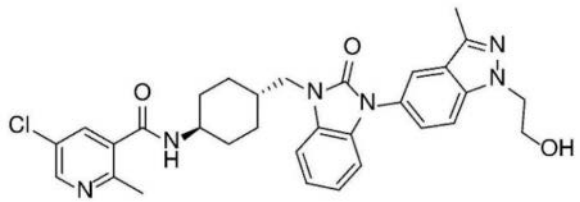
[3974] 将在DMA(2mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.038mmol,实施例9的步骤-2)、7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(23mg,0.056mmol,实施例224的步骤-2)、乙酸铜(II)(17mg,0.094mmol)及TEA(0.016mL,0.113mmol)的混合物在100℃下搅拌了2小时。向混合物添加了乙酸铜(17mg,0.094mmol)及TEA(0.016mL、0.113mmol),将该混合物在100℃下搅拌了2小时。用硅藻土垫过滤了该混合物。对滤液进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～66%EtOAc/正己烷洗脱来获得了14mg的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-氧代-4-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。将其溶解于DCM(1.5mL)中。向混合物添加了TFA(0.5mL),将该混合物在室温下搅拌了1.5小时。对该混合物进行了浓缩。将残留物溶解于DCM(3mL)中。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行浓缩之后,利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.3mg(16%的产率)的标题化合物。

[3975] MS(ESI)m/z:547.3(M+H)$^+$。

[3976] 实施例230:

[3977] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3978] [化学式80]

[3979] 

[3980] <步骤-1>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3981] 使用1-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(中间体-116)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为92%的标题化合物(油)。

[3982] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.39(1H,d,J＝2.3Hz),7.75(1H,d,J＝1.4Hz),7.55(1H,d,J＝2.3Hz),7.52(1H,d,J＝8.2Hz),7.41(1H,dd,J＝8.7,1.8Hz),7.16(1H,td,J＝7.5,1.5Hz),7.10-7.04(2H,m),7.03-6.98(1H,m),6.36(1H,d,J＝8.2Hz),4.56-4.51(4H,m),3.98(2H,t,J＝5.5Hz),3.98-3.86(1H,m),3.81(2H,d,J＝6.9Hz),3.22(3H,s),2.56(3H,s),2.53(3H,s),2.16-2.04(2H,m),2.01-1.82(3H,m),1.40-1.14(4H,m)

[3983] MS(ESI)m/z:617.1(M+H)$^+$。

[3984] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-

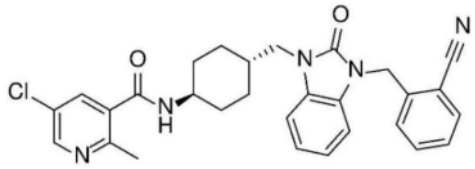
氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3985] 将在4M的HCl/1,4-二噁烷(1mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(甲氧基甲氧基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(30mg,0.049mmol,实施例230的步骤-1)的混合物在室温下搅拌了1小时。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用制备型LC-MS纯化粗产物,由此获得了8.8mg(32%的产率)的标题化合物。

[3986] 实施例241:

[3987] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3988] [化学式81]

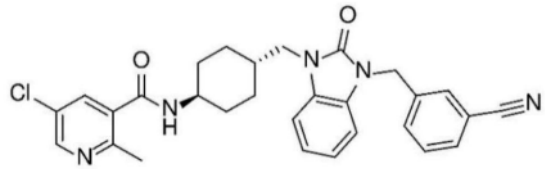
[3989] 

[3990] 将在DMSO(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(20mg,0.050mmol,实施例9的步骤-2)、2-(溴甲基)苯甲腈(11mg,0.055mmol)及Cs_2CO_3(33mg,0.10mmol)的混合物在80℃下搅拌了6小时。向该混合物添加水并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。真空去除溶剂,利用制备型LC-MS纯化粗产物,由此获得了7.6mg(30%的产率、固体)的标题化合物。

[3991] 实施例242:

[3992] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[3993] [化学式82]

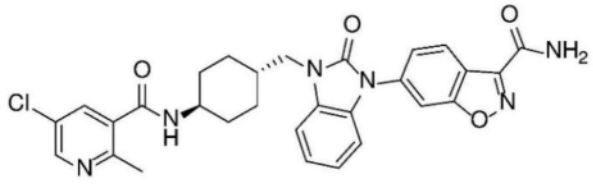
[3994] 

[3995] 使用3-(溴甲基)苯甲腈来替代2-(溴甲基)苯甲腈,通过与实施例241类似的方法制备了产率为33%的标题化合物(固体)。

[3996] 实施例243:

[3997] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺

[3998] [化学式83]

[3999] 

[4000] <步骤-1>:6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酸甲酯

[4001] 使用6-溴苯并[d]异噁唑-3-羧酸甲酯(716mg)来替代6-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑,通过与中间体-107的步骤-1类似的方法制备了产率为54%的标题化合物(1.15g,黄色固体)。

[4002] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.14-8.09(2H,m),7.84(1H,d,J=8.2Hz),4.10(3H,s),1.38(12H,s)。

[4003] MS(ESI)m/z:304.3$(M+H)^+$。

[4004] <步骤-2>:6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酸甲酯

[4005] 将在MeCN(3.4mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(137mg,0.345mmol,实施例9的步骤-2)、乙酸铜(II)(125mg,0.689mmol)、TEA(0.096mL,0.69mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酸甲酯(288mg,0.517mmol,实施例243的步骤-1)的混合物在60℃下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用24～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了80mg(40%的产率)的标题化合物,为棕色胶状物。

[4006] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.49(1H,d,J=2.5Hz),8.27(1H,d,J=8.7Hz),7.95(1H,d,J=1.8Hz),7.73(1H,dd,J=8.7,1.8Hz),7.61(1H,d,J=2.5Hz),7.25-7.18(2H,m),7.17-7.07(2H,m),5.57(1H,d,J=7.8Hz),4.12(3H,s),4.02-3.90(1H,m),3.84(2H,d,J=6.9Hz),2.61(3H,s),2.21-2.12(2H,m),1.99-1.87(3H,m),1.44-1.15(4H,m)。

[4007] MS(ESI)m/z:574.4$(M+H)^+$。

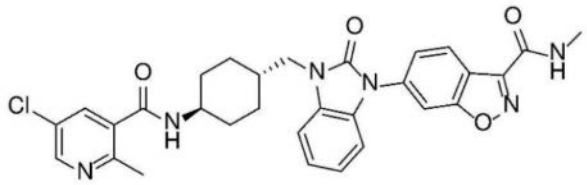
[4008] <步骤-3>:6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺

[4009] 将在MeOH(0.5mL)中混合有6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酸甲酯(10mg,0.017mmol,实施例243的步骤-2)及2M氨的混合物在室温下搅拌了一夜。对反应混合物进行浓缩之后,利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物,由此获得了4.8mg(51%的产率)的标题化合物。

[4010] 实施例244:

[4011] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺

[4012] [化学式84]

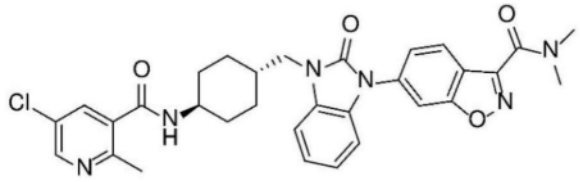
[4013] 

[4014] 使用2M甲基胺/THF(0.5mL)来替代2M氨/MeOH,通过与实施例243的步骤-3类似的方法制备了产率为36%的标题化合物(3.5mg)。

[4015] 实施例245:

[4016] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,N-二甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺

[4017] [化学式85]

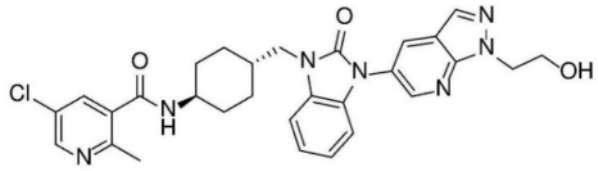
[4018] 

[4019] 使用2M二甲基胺/THF(0.5mL)来替代2M氨/MeOH,通过与实施例243的步骤-3类似的方法制备了产率为54%的标题化合物(5.4mg)。

[4020] 实施例253:

[4021] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4022] [化学式86]

[4023] 

[4024] <步骤-1>:5-溴-1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[4025] 将在DMF(2mL)中混合有5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(100mg,0.505mmol)、(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(0.119mL,0.555mmol)及Cs_2CO_3(411mg,1.26mmol)的混合物在室温下,搅拌了一夜。用EtOAc稀释反应混合物,用水清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～25%EtOAc/正己烷洗脱来获得了119mg(66%)的标题化合物,为无色油。

[4026] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3)delta 8.55(1H,d,J＝2.1Hz),8.17(1H,d,J＝2.1Hz),7.96(1H,s),4.63(2H,t,J＝5.7Hz),4.08(2H,t,J＝5.7Hz),0.73(9H,s),-0.15(6H,s)。

[4027] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

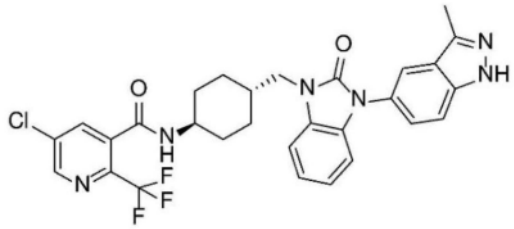
[4028] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(20mg,0.050mmol,实施例9的步骤-2)、5-溴-1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(36mg,0.100mmol,实施例253的步骤-1)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.030mL,0.276mmol)、Cs_2CO_3(65mg,0.201mmol)及CuI(24mg,0.125mmol)的混合物在100℃下搅拌了2小时。将该混合物倒入28%氨水溶液(3mL)中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了32mg的N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺。将其溶解于DCM(1.5mL)中。向混合物添加了TFA(0.5mL),将该混合物在室温下搅拌了0.5小时。对该混合物进行了浓缩。将残留物溶解于DCM(5mL)中。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行浓缩之后,利用制备型LC-MS纯化,由此获得了9.0mg(32%的产率)的标题化合物。

[4029] 实施例260:

[4030] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并

[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4031] [化学式87]

[4032] 

[4033] <步骤-1>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4034] 将在DMA(1mL)中混合有中间体-132(32mg,0.071mmol)、5-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(31mg,0.11mmol)、CuI(27mg,0.14mmol)、DMEDA(13mg,0.14mmol)及Cs_2CO_3(45mg,0.21mmol)的混合物在130℃、N_2条件下搅拌了6小时。向混合物添加水,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。真空去除溶剂,获得了标题化合物,为粗制固体。该标题化合物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[4035] MS(ESI)m/z:667.5$(M+H)^+$。

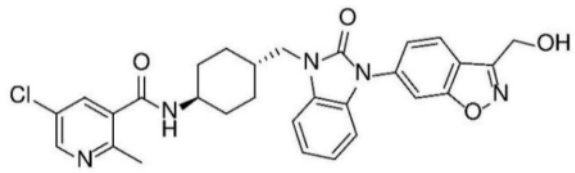
[4036] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4037] 向混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺(实施例260的步骤-1)的混合物添加了DCM/TFA=1/1(1mL),并在室温下搅拌了2小时。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用制备型LC-MS纯化粗产物,由此获得了6.0mg(15%的产率,总计经2个步骤)的标题化合物。

[4038] 实施例261:

[4039] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4040] [化学式88]

[4041] 

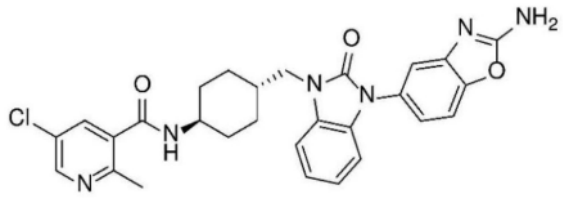
[4042] 将在THF中混合有6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯并[d]异噁唑-3-羧酸甲酯(40mg,0.070mmol,实施例243的步骤-2)、硼氢化钠(42mg,1.11mmol)及氯化锂(71mg,1.67mmol)的混合物在室温下搅拌了4小时。向反应混合物添加了饱和氯化铵水溶液。用EtOAc对所获得的混合物进行萃取,并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化所获得的残留物。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了5.1mg(13%的产率)的标题化合物。

[4043] 实施例263:

[4044] N-((1r,4r)-4-((3-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]

咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4045] [化学式89]

[4046] 

[4047] <步骤-1>:5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯并[d]噁唑-2-胺

[4048] 在室温下,向在THF(1mL)中的5-溴-2-氯苯并[d]噁唑(50mg,0.215mmol)搅拌溶液添加了(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(72mg,0.430mmol)及TEA(0.090mL,0.645mmol),并搅拌了1小时。用水稀释反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了30mg(38%)的标题化合物,为乳白色固体。

[4049] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta7.46(1H,d,J＝1.8Hz),7.26(1H,d,J＝8.2Hz),7.12(1H,dd,J＝8.2,1.8Hz),7.07(1H,d,J＝8.2Hz),6.48(1H,d,J＝2.3Hz),6.44(1H,dd,J＝8.2,2.3Hz),5.46(1H,t,J＝5.9Hz),4.56(2H,d,J＝5.9Hz),3.85(3H,s),3.80(3H,s)。

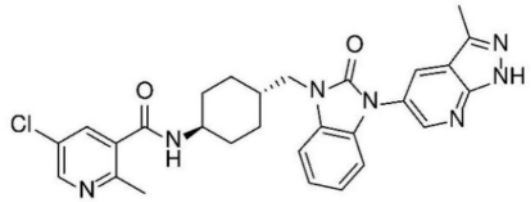
[4050] <步骤-2>:N-((1r,4r)-4-((3-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4051] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(40mg,0.100mmol,实施例9的步骤-2)、5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)苯并[d]噁唑-2-胺(44mg,0.120mmol,实施例263的步骤-1)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.060mL,0.552mmol)、Cs_2CO_3(131mg,0.402mmol)及CuI(48mg,0.250mmol)的混合物在110℃下搅拌了21小时。将该混合物倒入28%氨水溶液(5mL)中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过氨基官能化硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了14mg的5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺。将其溶解于DCM(1.5mL)中。向混合物添加了TFA(1.5mL),将该混合物在45℃下搅拌了1.5小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了4.1mg(38%的产率)的标题化合物。

[4052] 实施例271:

[4053] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4054] [化学式90]

[4055] 

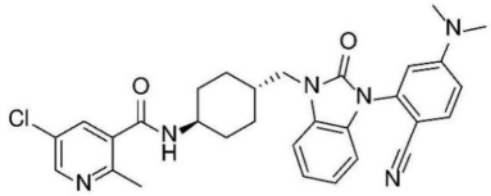
[4056] 使用5-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶及5-氯-2-甲

基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(实施例9的步骤-2)来替代5-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑及5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺,通过与实施例260的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为21%的标题化合物。

[4057] 实施例273:

[4058] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4059] [化学式91]

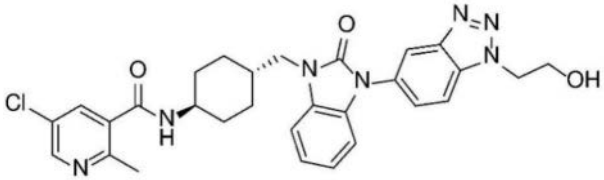
[4060] 

[4061] 将在1,4-二噁烷(1mL)中的实施例307(30mg,0.052mmol)、二甲基胺盐酸盐(8.5mg,0.10mmol)、$Pd_2(dba)_3$(2.4mg,0.0026mmol)、Xantphos(1.5mg,0.0026mmol)及Cs_2CO_3(51mg,0.16mmol)溶液在100℃下搅拌了12小时。向混合物添加水,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。在真空下去除溶剂,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化粗产物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.6mg(13%的产率)的标题化合物。

[4062] 实施例276:

[4063] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4064] [化学式92]

[4065] 

[4066] <步骤-1>:5-溴-1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

[4067] 在0℃下,向在DMF中的5-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(150mg,0.757mmol)溶液添加了氢化钠(60%分散于矿物油中)(45mg,1.14mmol)和(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(0.243mL,1.14mmol)。将反应混合物加温至60℃之后,在相同温度下搅拌了一夜。向反应混合物添加了饱和氯化铵水溶液。用DCM对所获得的混合物进行萃取,并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用8-50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了79mg(29%的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[4068] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.04(1H,d,J=1.8Hz),7.74(1H,d,J=9.4Hz),7.45(1H,dd,J=9.4,1.8Hz),4.80(2H,t,J=5.7Hz),4.25(2H,t,J=5.7Hz),0.77(9H,s),-0.09(6H,s)。

[4069] MS(ESI)m/z:356.4$(M+H)^+$。

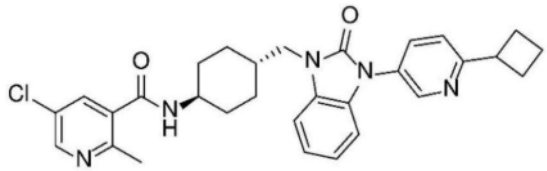
[4070] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4071] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.038mmol,实施例9的步骤-2)、5-溴-1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(20mg,0.056mmol,实施例276的步骤-1),N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.022mL,0.207mmol)、Cs_2CO_3(49mg,0.150mmol)及CuI(18mg,0.094mmol)的混合物在10℃下搅拌了4.5小时。将该混合物倒入28%氨水溶液(3mL)中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了2.2mg(10%的产率)的标题化合物。

[4072] 实施例279:

[4073] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丁基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4074] [化学式93]

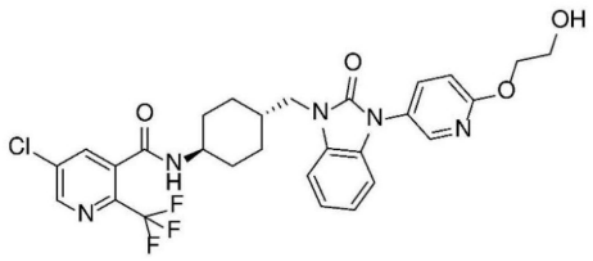
[4075] 

[4076] 将在DME(0.3mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(30mg,0.054mmol,实施例66)、环丁基溴(37mg,0.27mmol)、氯化镍(II)乙二醇二甲基醚络合物(1.2mg,0.0054mmol)、$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(0.6mg,0.00054mmol)、4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(1.5mg,0.0054mmol)、三(三甲基硅基)硅烷(40mg,0.16mmol)及2,6-二甲基吡啶(12mg,0.11mmol)的混合物在蓝色LED光照射下搅拌了3天。用水稀释该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了2.4mg(8%的产率)的标题化合物。

[4077] 实施例301:

[4078] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4079] [化学式94]

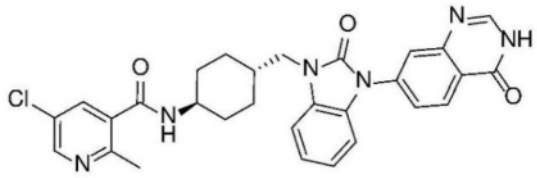
[4080] 

[4081] 使用甲磺酸酯-3来替代甲磺酸酯-1,通过与实施例50的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为25%的标题化合物。

[4082] 实施例305：

[4083] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4084] [化学式95]

[4085] 

[4086] <步骤-1>:7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)喹唑啉

[4087] 将在THF(2mL)中混合有7-溴喹唑啉-4-醇(100mg,0.444mmol)、Cs_2CO_3(434mg,1.33mmol)及1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(0.073mL,0.533mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。向反应混合物添加了Cs_2CO_3(200mg,0.614mmol)及1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(0.073mL、0.533mmol),并在室温下搅拌了2小时。用EtOAc和水稀释反应混合物之后用EtOAc对所获得的残留物进行了萃取。用盐水清洗有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～50％EtOAc/正己烷洗脱来获得了145mg(95％)的标题化合物,为白色固体。

[4088] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.17(1H,d,J＝8.2Hz),8.09(1H,s),7.87(1H,d,J＝1.8Hz),7.60(1H,dd,J＝8.2,1.8Hz),7.30(2H,d,J＝8.7Hz),6.88(2H,d,J＝8.7Hz),5.11(2H,s),3.79(3H,s)。

[4089] MS(ESI)m/z:345.3$(M+H)^+$。

[4090] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-((4-甲氧基苄基)氧基)喹唑啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4091] 使用7-溴-4-((4-甲氧基苄基)氧基)喹唑啉(39mg,0.113mmol,实施例305的步骤-1)来替代6-溴-3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑,通过与实施例210的步骤-2类似的方法制备了定量产率的标题化合物(50mg,黄色胶状物)。

[4092] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.50-8.44(2H,m),8.14(1H,s),7.93(1H,d,J＝2.3Hz),7.80(1H,dd,J＝8.7,2.3Hz),7.61(1H,d,J＝2.3Hz),7.33(2H,d,J＝8.7Hz),7.28-7.23(1H,m),7.22-7.16(1H,m),7.14-7.04(2H,m),6.90(2H,d,J＝8.7Hz),5.58(1H,d,J＝8.2Hz),5.16(2H,s),4.02-3.88(1H,m),3.83(2H,d,J＝6.9Hz),3.80(3H,s),2.61(3H,s),2.20-2.10(2H,m),2.03-1.82(3H,m),1.41-1.15(4H,m)。

[4093] MS(ESI)m/z:633.7$(M+H)^+$。

[4094] <步骤-3>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

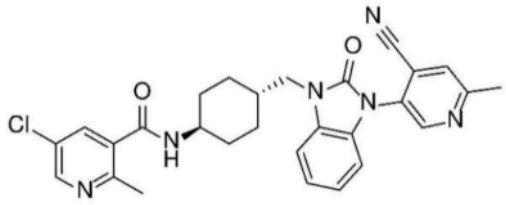
[4095] 向实施例305的步骤-2的产物(50mg,0.075mmol)添加了TFA(1mL),并使其回流1.5小时。冷却至室温之后,对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了4.6mg(11％的产率)的标题化合物。

[4096] 实施例308：

[4097] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯

并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4098] [化学式96]

[4099] 

[4100] <步骤-1>:N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴-4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4101] 使用2-溴-5-氟异烟腈(66mg,0.33mmol)来替代2-氟苯甲腈,通过与实施例219类似的方法制备了产率为91%的标题化合物(132mg,固体)。

[4102] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.70(1H,s),8.48(1H,d,J=2.3Hz),7.94(1H,s),7.60(1H,d,J=2.3Hz),7.24(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.18-7.08(2H,m),6.94(1H,d,J=7.3Hz),5.70(1H,d,J=7.8Hz),4.02-3.89(1H,m),3.84(2H,br),2.60(3H,s),2.22-2.08(2H,m),2.02-1.83(3H,m),1.42-1.15(4H,m)

[4103] MS(ESI)m/z:581.1$(M+H)^+$。

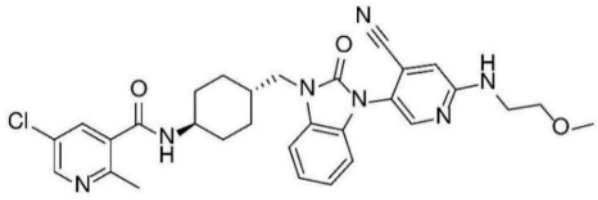
[4104] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4105] 将在1,4-二噁烷/H_2O=2/1(3mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴-4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(30mg,0.052mmol,实施例308的步骤-1)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(10mg,0.078mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(12mg,0.010mmol)、K_2CO_3(14mg,0.103mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向混合物添加水,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。在真空下去除溶剂,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化粗产物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了2.8mg(11%的产率)的标题化合物。

[4106] 实施例310:

[4107] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4108] [化学式97]

[4109] 

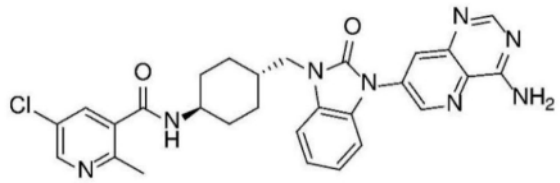
[4110] 将在1,4-二噁烷(2mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴-4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(30mg,0.052mmol,实施例308的步骤-1)、2-甲氧基乙胺(19mg,0.26mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9.5mg,0.010mmol)、Xantphos(6.0mg,0.010mmol)及Cs_2CO_3(34mg,0.10mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。在真空下去除溶剂,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化粗产物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了2.0mg(6.7%的产率)的标题

化合物。

[4111] 实施例319：

[4112] N-((1r,4r)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4113] [化学式98]

[4114] 

[4115] <步骤-1>:7-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[4116] 将在DMF(2mL)中混合有7-溴-4-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(100mg,0.409mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(103mg,0.614mmol)及K_2CO_3(170mg,1.23mmol)的混合物在室温下搅拌了2小时。用EtOAc和水稀释了反应混合物通过过滤收集了不容物质即标题化合物。接着用水和盐水清洗滤液,用$MgSO_4$干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用5～100％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了标题化合物,为白色固体(66mg,43％的总产率)。

[4117] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.66(1H,d,J＝2.3Hz),8.63(1H,s),8.23(1H,d,J＝1.8Hz),7.49(1H,brs),7.30(1H,d,J＝8.2Hz),6.50(1H,d,J＝2.3Hz),6.45(1H,dd,J＝8.2,2.3Hz),4.78(2H,d,J＝5.9Hz),3.88(3H,s),3.80(3H,s)。

[4118] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4119] 使用实施例319的步骤-1的产物即7-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺(40mg,0.105mmol)来替代6-溴-3-氯-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑,通过与实施例210的步骤-2类似的方法制备了产率为62％的标题化合物(30mg,米色固体)。另外,在150℃下进行了该反应。

[4120] MS(ESI)m/z:693.7$(M+H)^+$。

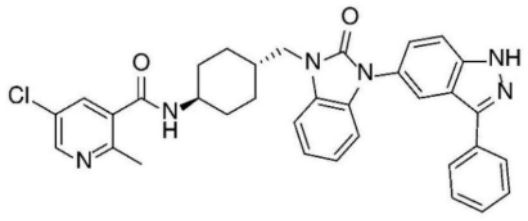
[4121] <步骤-3>:N-((1r,4r)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4122] 使用实施例319的步骤-2的产物(30mg,0.043mmol)来替代实施例305的步骤-2的产物,通过与实施例305的步骤-3类似的方法制备了产率为23％的标题化合物(5.5mg)。

[4123] 实施例348：

[4124] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-苯基-1H-吲唑-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4125] [化学式99]

[4126] 

[4127] <步骤-1>:5-溴-3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑

[4128] 将在甲苯(1mL)中混合有5-溴-3-苯基-1H-吲唑(50mg,0.18mmol)、3,4-二氢-2H-吡喃(0.025mL,0.28mmol)及对甲苯磺酸(3mg,0.02mmol)的混合物在80℃下搅拌了8小时。通过硅胶柱色谱法纯化反应混合物,用4～33%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了64mg(98%的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[4129] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.13(1H,d,J＝1.4Hz),7.95-7.88(2H,m),7.58-7.45(4H,m),7.45-7.38(1H,m),5.76(1H,dd,J＝9.1,2.7Hz),4.10-3.99(1H,m),3.82-3.70(1H,m),2.70-2.53(1H,m),2.27-2.08(2H,m),1.88-1.60(3H,m)。

[4130] MS(ESI)m/z:357.2$(M+H)^+$。

[4131] <步骤-2>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-苯基-1H-吲唑-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

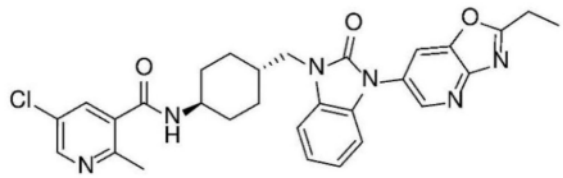
[4132] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.038mmol,实施例9的步骤-2)、5-溴-3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑(16mg,0.045mmol,实施例348的步骤-1)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.022mL,0.207mmol)、Cs_2CO_3(49mg,0.150mmol)及CuI(18mg,0.094mmol)的混合物在120℃下搅拌了1.5小时。将该混合物倒入28%氨水溶液(3mL)中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了12mg的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。将其溶解于DCM(1mL)中。向混合物添加了TFA(1mL),将该混合物在室温下搅拌了1.5小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了8.8mg(40%的产率)的标题化合物。

[4133] MS(ESI)m/z:591.5$(M+H)^+$。

[4134] 实施例355:

[4135] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基噁唑并[4,5-b]啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4136] [化学式100]

[4137] 

[4138] <步骤-1>:5-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-2-胺

[4139] 将在THF(3mL)中混合有2-氨基-5-溴吡啶-3-醇(200mg,1.058mmol)、1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(365mg,2.328mmol)及碳酸钾(731mg,5.29mmol)的混合物在室温下搅拌了3天。将该混合物在50℃下搅拌了1小时。将该反应混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用盐水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～60%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了82mg(18%的产率)的标题化合物。

[4140] MS(ESI)m/z:429.3、431.2$(M+H)^+$。

[4141] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-((4-甲氧基苄

基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4142] 将在DMA(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(55mg,0.138mmol,实施例9的步骤-2)、5-溴-N-(4-甲氧基苄基)-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-2-胺(77mg,0.179mmol,实施例355的步骤-1)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.037mL,0.345mmol)、Cs_2CO_3(180mg,0.552mmol)及CuI(53mg,0.276mmol)的混合物在100℃搅拌了15小时。将该混合物倒入28%氨水溶液中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～90%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了90mg(87%的产率,淡黄色胶状物)的标题化合物。

[4143] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.49(1H,d,J＝2.3Hz),7.91(1H,d,J＝1.8Hz),7.61(1H,d,J＝2.3Hz),7.35-7.24(4H,m),7.19-6.97(5H,m),6.93-6.84(4H,m),5.56(1H,d,J＝7.8Hz),5.34(1H,t,J＝6.0Hz),4.99(2H,s),4.64(2H,d,J＝6.0Hz),4.01-3.91(1H,m),3.85-3.78(2H,m),3.82(3H,s),3.80(3H,s),2.61(3H,s),2.21-2.13(2H,m),2.01-1.88(3H,m),1.41-1.15(4H,m)。

[4144] MS(ESI)m/z:747.7$(M+H)^+$。

[4145] <步骤-3>:N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基-5-羟基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4146] 将混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((4-甲氧基苄基)氨基)-5-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(90mg,0.120mmol,实施例355的步骤-2)的混合物溶解于DCM(0.5mL)中。向混合物添加了TFA(1.0mL),将该混合物在室温下搅拌了3小时。对反应混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了50mg(82%的产率)的标题化合物。

[4147] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 9.93(1H,brs),8.53(1H,d,J＝2.3Hz),8.39(1H,d,J＝8.2Hz),7.79(1H,d,J＝2.3Hz),7.56(1H,d,J＝2.3Hz),7.29(1H,d,J＝7.8Hz),7.10(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),7.03(1H,td,J＝7.8,0.9Hz),6.94-6.89(2H,m),5.80(2H,s),3.78-3.65(1H,m),3.75(2H,d,J＝6.8Hz),1.97-1.68(5H,m),1.31-1.14(4H,m)。

[4148] MS(ESI)m/z:507.4$(M+H)^+$。

[4149] <步骤-4>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

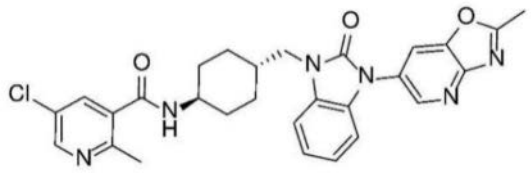
[4150] 将在1,1,1-三甲氧基丙烷(0.5mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基-5-羟基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(15mg,0.030mmol,实施例355的步骤-3)及4-甲基苯甲苯磺酸水合物(0.6mg,0.003mmol)的混合物在120℃、微波照射下搅拌了0.5小时。将该混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了3.2mg(20%的产率)的标题化合物。

[4151] 实施例356:

[4152] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,

3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4153] [化学式101]

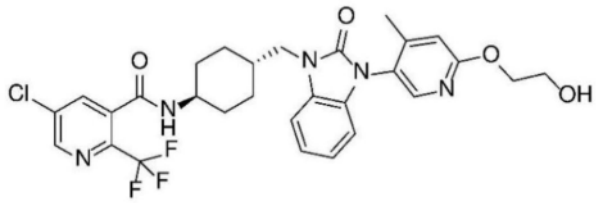
[4154] 

[4155] 使用1,1,1-三甲氧基乙烷来替代1,1,1-三甲氧基丙烷,通过与实施例的355步骤-4类似的方法制备了产率为26%的标题化合物(4.0mg)。

[4156] 实施例357:

[4157] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4158] [化学式102]

[4159] 

[4160] <步骤-1>:1-(6-(2-羟基乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[4161] 将在DMF(1mL)中混合有1-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(80mg,0.33mmol,中间体-192的步骤-3)、2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇(0.134mL,0.987mmol)及叔丁醇钾(111mg,0.987mmol)的混合物搅拌了2小时。向反应混合物添加了饱和氯化铵水溶液。用EtOAc对所获得的混合物进行了萃取。用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并进行了真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用12～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了64mg(69%的产率)的标题化合物,为淡棕色胶状物。

[4162] MS(ESI)m/z:286.3$(M+H)^+$。

[4163] <步骤-2>:3-(6-(2-((叔丁氧基羰基)氧基)乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯

[4164] 将在DMF(1mL)中混合有1-(6-(2-羟基乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(64mg,0.23mmol,实施例357的步骤-1)、二碳酸二叔丁酯(0.465mL,2.03mmol)及叔丁醇钾(228mg,2.03mmol)的混合物搅拌了2小时。向反应混合物添加了饱和氯化铵水溶液。用EtOAc对所获得的混合物进行萃取,并对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用4～50%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了35mg(32%的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[4165] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.04(1H,s),7.90(1H,dd,J＝7.1,2.1Hz),7.21-7.09(2H,m),6.81(1H,s),6.67-6.59(1H,m),4.64-4.51(2H,m),4.46-4.39(2H,m),2.13(3H,s),1.69(9H,s),1.51(9H,s)。

[4166] MS(ESI)m/z:486.5$(M+H)^+$。

[4167] <步骤-3>:(2-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)碳酸叔丁酯

[4168] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(20mg,0.056mmol,甲磺酸酯-3)、3-(6-(2-((叔丁氧基羰基)氧基)乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸叔丁酯(11mg,0.028mmol,实施例357的步骤-2)及碳酸铯(23mg,0.069mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向反应混合物添加了水。用EtOAc对所获得的混合物进行萃取,并对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用12～100％EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了15mg(61％的产率)的标题化合物,为淡黄色胶状物。

[4169] MS(ESI)m/z:704.5$(M+H)^+$。

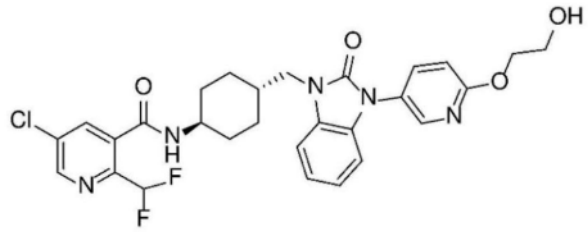
[4170] <步骤-4>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4171] 将在TFA(1mL)中的(2-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)碳酸叔丁酯(15mg,0.022mmol,实施例357的步骤-3)在室温下搅拌了1小时。对反应混合物进行浓缩之后,利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物,由此获得了8.3mg(62％的产率)的标题化合物。

[4172] 实施例365:

[4173] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4174] [化学式103]

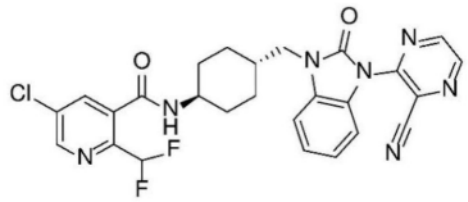
[4175] 

[4176] 使用甲磺酸酯-4(20mg,0.050mmol)及中间体-24(18mg,0.050mmol)来替代甲磺酸酯-1及1-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,通过与实施例69类似的方法制备了产率为30％的标题化合物(8.7mg)。

[4177] 实施例369:

[4178] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺

[4179] [化学式104]

[4180] 

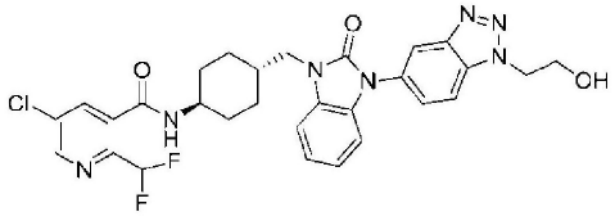
[4181] 将在DMSO(0.5mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(25mg,0.057mmol,中间体-165)、3-氯吡嗪-2-甲腈(12mg,0.086mmol)及Cs_2CO_3(56mg,0.17mmol)的混合物在室温下搅拌了3小时。用

水稀释该混合物，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了2.6mg(8％的产率)的标题化合物。

[4182] 实施例385：

[4183] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4184] [化学式105]

[4185] 

[4186] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.034mmol,中间体-165)、5-溴-1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑(15mg,0.041mmol,实施例276的步骤-1)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.020mL,0.190mmol)、Cs_2CO_3(45mg,0.138mmol)及CuI(16mg,0.086mmol)的混合物在100℃搅拌了15小时。将该混合物倒入28％氨水溶液(3mL)中，并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层，用硫酸钠干燥，过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物以去除杂质，之后利用制备型LC-MS纯化，由此获得了4.0mg(19.47％的产率)的标题化合物。

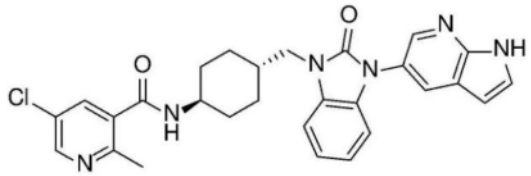
[4187] 方法V的代表性步骤

[4188] 下述实施例408的制备法代表方法V。

[4189] 实施例408：

[4190] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4191] [化学式106]

[4192] 

[4193] <步骤-1>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4194] 使用1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(21mg,0.055mmol,中间体-185)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯，通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为64％的标题化合物(24mg)。

[4195] MS(ESI)m/z:645.1$(M+H)^+$。

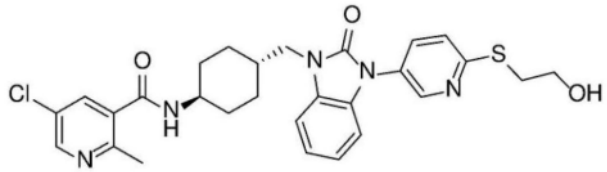
[4196] <步骤-2>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4197] 向在二氯甲烷(0.5mL)中的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(24mg,0.047mmol,实施例408的步骤-1)溶液添加了TFA(1.5mL)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。对该混合物进行了浓缩。将在28%氨水溶液(0.5mL)及2M氨/甲醇溶液(1.5mL)中的残留物在室温下搅拌了一夜。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3mg(11%的产率)的标题化合物。

[4198] 实施例412:

[4199] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)硫代)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4200] [化学式107]

[4201] 

[4202] 将在DMSO(1mL)中混合有中间体-54(53mg,0.11mmol)、2-巯基乙醇(25mg,0.32mmol)及Cs_2CO_3(105mg,0.32mmol)的混合物在50℃下搅拌了2小时。向混合物添加水,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。真空去除溶剂,利用制备型SFC-MS纯化粗产物,由此获得了6.7mg(11%的产率)的标题化合物。

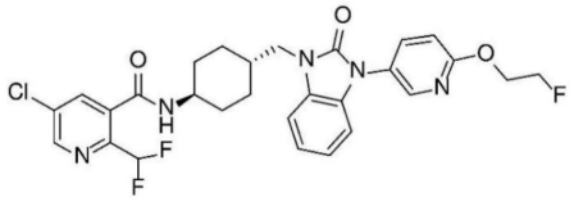
[4203] 方法W的代表性步骤

[4204] 下述实施例432的制备法代表方法W。

[4205] 实施例432:

[4206] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4207] [化学式108]

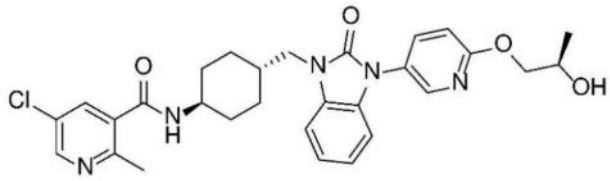
[4208] 

[4209] 向在DMF(1mL)中混合有中间体-191(15mg,0.028mmol)、2-氟乙醇(5.4mg,0.085mmol)的混合物添加了叔丁醇钾(9.5mg,0.085mmol),并在室温下搅拌了一夜。向混合物添加水,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。真空去除溶剂,利用制备型SFC-MS纯化粗产物,由此获得了9.9mg(61%的产率)的标题化合物。

[4210] 实施例438:

[4211] 5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4212] [化学式109]

[4213] 

[4214] <步骤-1>:(R)-1-(6-(2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[4215] 使用(R)-2-(甲氧基甲氧基)丙烷-1-醇(52mg,0.44mmol)来替代2-甲氧基乙醇,通过与中间体-183类似的方法制备了产率为57%的标题化合物(43mg)。

[4216] MS(ESI)m/z:329.9(M+H)$^+$。

[4217] <步骤-2>:5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4218] 使用(R)-1-(6-(2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(14mg,0.042mmol,实施例438的步骤-1)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了定量产率的标题化合物(23mg)的标题化合物。

[4219] MS(ESI)m/z:594.1(M+H)$^+$。

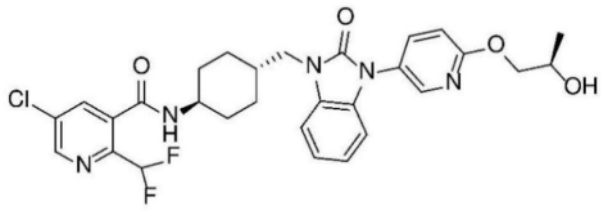
[4220] <步骤-3>:5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4221] 将混合有5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(23mg,0.042mmol,实施例438的步骤-2)及TFA(1mL)的混合物在室温下搅拌了2小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型SFC-MS纯化,由此获得了3.4mg(32%的产率)的标题化合物。

[4222] 实施例439:

[4223] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4224] [化学式110]

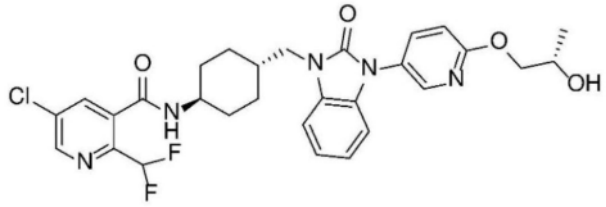
[4225] 

[4226] 使用甲磺酸酯-4来替代甲磺酸酯-1,通过与实施例438的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为30%的标题化合物。

[4227] 实施例440:

[4228] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4229] [化学式111]

[4230] 

[4231] <步骤-1>:(S)-1-(6-(2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

[4232] 使用(S)-2-(甲氧基甲氧基)丙烷-1-醇(52mg,0.44mmol)来替代2-甲氧基乙醇,通过与中间体-183类似的方法制备了产率为63%的标题化合物(45mg)。

[4233] MS(ESI)m/z:330.0(M+H)$^+$。

[4234] <步骤-2>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4235] 使用(S)-1-(6-(2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(14mg,0.042mmol,实施例440的步骤-1)及甲磺酸酯-4(17mg,0.042mmol)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯及甲磺酸酯-1,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为41%的标题化合物(10mg)。

[4236] MS(ESI)m/z:694.1(M+H)$^+$。

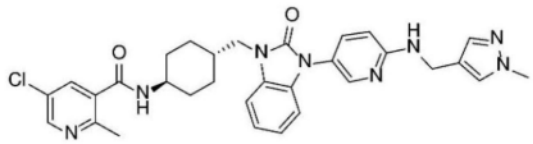
[4237] <步骤-3>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4238] 使用5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(10mg,0.016mmol,实施例440的步骤-2)来替代5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-(甲氧基甲氧基)丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺,通过与实施例438的步骤-3类似的方法制备了产率为55%的标题化合物(5.3mg)。

[4239] 实施例441:

[4240] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4241] [化学式112]

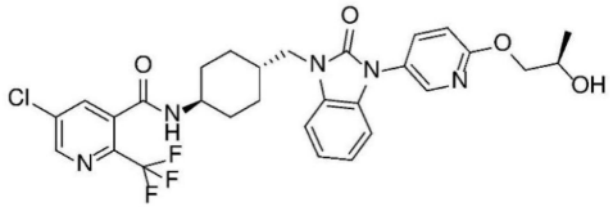
[4242] 

[4243] 将在DCM(5mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(22mg,0.045mmol,实施例143)、1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(4.93mg,0.045mmol)及乙酸(0.003mL,0.045mmol)的混合物在40℃下搅拌了3小时。冷却至室温之后,添加了三乙酰氧基硼氢化钠(18.99mg,0.09mmol)。将所获得的混合物在室温下搅拌了2小时。然后,将该混合物倒入水中,并用EtOAc对水层进行了萃取。用$MgSO_4$干燥收集的有机层,进行真空浓缩来获得了粗产物。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型SFC-MS纯化,由此获得了5.3mg(20%的产率)的标题化合物。

[4244] 实施例466：

[4245] 5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4246] [化学式113]

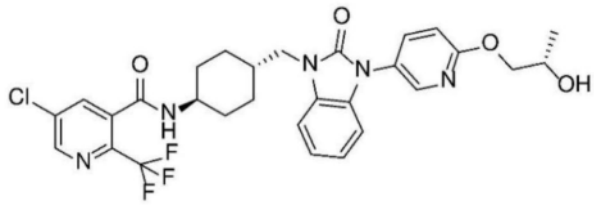
[4247] 

[4248] 使用甲磺酸酯-3来替代甲磺酸酯-1，通过与实施例438的步骤-2及步骤-3类似的方法，经2个步骤制备了产率为29％的标题化合物。

[4249] 实施例467：

[4250] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4251] [化学式114]

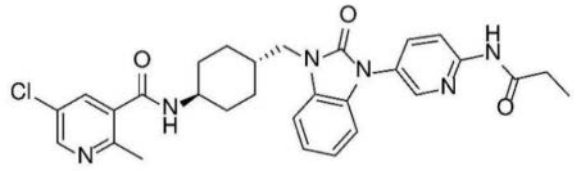
[4252] 

[4253] 使用甲磺酸酯-3来替代甲磺酸酯-4，通过与实施例440的步骤-2及步骤-3类似的方法，经2个步骤制备了产率为23％的标题化合物。

[4254] 实施例479：

[4255] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4256] [化学式115]

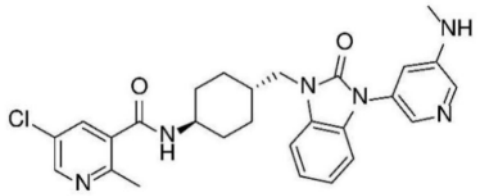
[4257] 

[4258] 向在DCM(1mL)中混合有实施例143(20mg,0.041mmol)及DIEA(15.8mg,0.12mmol)的混合物添加了丙酰氯(7.5mg,0.081mmol)，并在室温下搅拌了1小时。在真空下去除溶剂，利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化粗产物，之后利用制备型LC-MS纯化，由此获得了2.5mg(11％的产率)的标题化合物。

[4259] 实施例487：

[4260] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4261] [化学式116]

[4262] 

[4263] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.038mmol,实施例9的步骤-2)、(5-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.038mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.022mL,0.207mmol)、Cs_2CO_3(49mg,0.150mmol)及CuI(18mg,0.094mmol)的混合物在110℃下搅拌了3.5小时。将该混合物倒入28%氨水溶液(3mL)中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了22mg的(5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[4264] 将其溶解于DCM(1mL)中。向混合物添加了TFA(1mL),将该混合物在室温下搅拌了0.5小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了9.8mg(52%的产率)的标题化合物。

[4265] MS(ESI)m/z:505.1$(M+H)^+$。

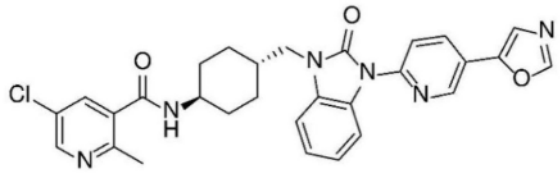
[4266] 方法X的代表性步骤

[4267] 下述实施例489的制备法代表方法X。

[4268] 实施例489:

[4269] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4270] [化学式117]

[4271] 

[4272] 将在1,4-二噁烷(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.038mmol,实施例9的步骤-2)、5-(6-氯吡啶-3-基)噁唑(7mg,0.038mmol)、$Pd_2(dba)_3$(7mg,0.0075mmol)、Xantphos(9mg,0.015mmol)及Cs_2CO_3(25mg,0.075mmol)的混合物在120℃搅拌了4.0小时。将该混合物在130℃下搅拌了1.5小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了4.2mg(21%的产率)的标题化合物。

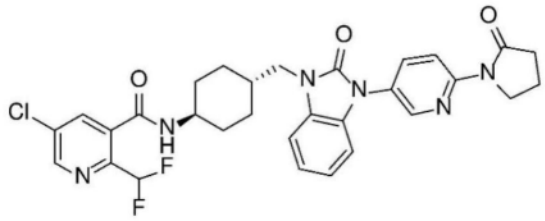
[4273] 方法Y的代表性步骤

[4274] 下述实施例498的制备法代表方法Y。

[4275] 实施例498:

[4276] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4277] [化学式118]

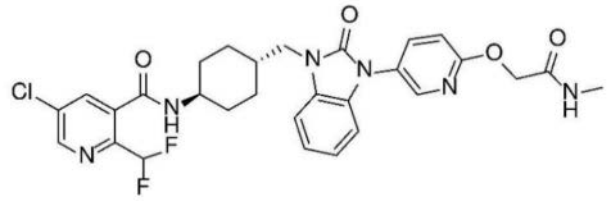
[4278] 

[4279] 将在1,4-二噁烷(1mL)中混合有中间体-209(20mg,0.034mmol)、吡咯烷-2-酮(8.64mg,0.102mmol)、CuI(0.65mg,0.0034mmol)、DMEDA(0.60mg,0.0068mmol)及K_2CO_3(33.1mg,0.10mmol)的混合物在100℃下搅拌了4小时。向混合物添加水,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用制备型SFC-MS纯化粗产物,由此获得了4.0mg(20%的产率)的标题化合物。

[4280] 实施例500:

[4281] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4282] [化学式119]

[4283] 

[4284] <步骤-1>:2-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯

[4285] 将在THF(2mL)中的中间体-191(50mg,0.094mmol)、2-羟基乙酸乙酯(30mg0.28mmol)及叔丁醇钾(32mg,0.28mmol)溶液在室温下搅拌了2小时。利用流动的N_2气体去除溶剂来获得了标题化合物,为粗制固体。该标题化合物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[4286] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.62(1H,d,J=2.3Hz),8.27(1H,d,J=2.3Hz),7.89(1H,d,J=2.3Hz),7.78(1H,dd,J=8.9,2.5Hz),7.17(1H,td,J=7.5,1.1Hz),7.11-6.99(4H,m),6.89(1H,t,J=54.4Hz),6.29(1H,d,J=8.2Hz),4.93(2H,s),4.25(2H,q,J=7.2Hz),4.00-3.86(1H,m),3.79(2H,d,J=6.9Hz),2.12(2H,brd,J=10.1Hz),2.01-1.78(3H,m),1.37-1.14(7H,m)。

[4287] MS(ESI)m/z:614.0$(M+H)^+$。

[4288] <步骤-2>:2-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙酸

[4289] 向在MeOH(2mL)中混合有2-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯(实施例500的步骤-1)的混合物添加了2M氢氧化钠水溶液(1mL),并在室温下搅拌了2小时。向混

合物添加2M盐酸(1mL)并使固体沉淀。收集沉淀的固体,并制备了产率为80%的标题化合物(44mg,固体,总计经2个步骤)。

[4290] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 8.83(1H,d,J=2.7Hz),8.67(1H,d,J=7.8Hz),8.33(1H,d,J=2.7Hz),8.16(1H,d,J=2.3Hz),7.95(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.34(1H,d,J=7.8Hz),7.21-6.91(5H,m),4.90(2H,s),3.78(2H,d,J=6.9Hz),3.7-3.64(1H,m),2.01-1.87(2H,m),1.87-1.67(3H,m),1.31-1.13(4H,m)。

[4291] MS(ESI)m/z:585.9$(M+H)^+$。

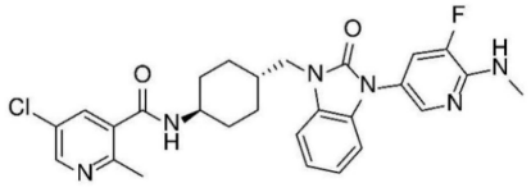
[4292] <步骤-3>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4293] 将在DMF(1mL)中混合有2-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氧基)乙酸(12mg,0.020mmol,实施例500的步骤-2),甲胺盐酸盐(4.2mg,0.061mmol)、HBTU(12mg,0.033mmol)及DIEA(7.9mg,0.061mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。向混合物添加饱和碳酸氢钠水溶液,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用制备型SFC-MS纯化粗产物,由此获得了6.5mg(53%的产率)的标题化合物。

[4294] 实施例552:

[4295] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4296] [化学式120]

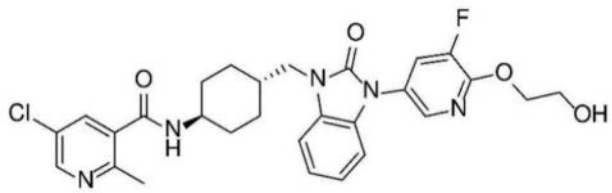
[4297] 

[4298] 将在1,4-二噁烷(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(25mg,0.063mmol,实施例9的步骤-2)、5-溴-3-氟-N-甲基吡啶-2-胺(39mg,0.19mmol)、CuI(1.2mg,0.0063mmol)、DMEDA(1.1mg,0.013mmol)及K_2CO_3(26mg,0.19mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向混合物添加水和25%氨水溶液,用EtOAc进行萃取,并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用制备型SFC-MS纯化粗产物,由此获得了24mg(73%的产率)的标题化合物。

[4299] 实施例553:

[4300] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4301] [化学式121]

[4302] 

[4303] <步骤-1>:

[4304] 5-溴-3-氟-2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶

[4305] 将在DMF(2mL)中混合有5-溴-2,3-二氟吡啶(200mg,1.03mmol)、2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇(166mg,1.13mmol)及Cs_2CO_3(504mg,1.55mmol)的混合物在室温下搅拌了一夜。向混合物添加饱和氯化铵水溶液,用EtOAc/正己烷=4/1进行萃取,并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂,通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用0-20%EtOAc/正己烷洗脱,由此制备了产率为82%的标题化合物(270mg,油)。

[4306] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 7.97(1H,d,J=1.8Hz),7.48(1H,dd,J=9.4,2.1Hz),4.71(1H,t,J=3.6Hz),4.61-4.49(2H,m),4.13-4.02(1H,m),3.94-3.77(2H,m),3.57-3.47(1H,m),1.89-1.67(2H,m),1.67-1.44(4H,m)。

[4307] MS(ESI)m/z:319.8$(M+H)^+$。

[4308] <步骤-2>:

[4309] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4310] 将在1,4-二噁烷(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(25mg,0.063mmol,实施例9的步骤-2)、5-溴-3-氟-2-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶(30mg,0.094mmol,实施例553的步骤-1)、CuI(1.2mg,0.0063mmol)、DMEDA(1.1mg,0.013mmol)及K_2CO_3(26mg,0.19mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向混合物添加水和25%氨水溶液,用EtOAc进行萃取,并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。利用流动的N_2气体去除溶剂来获得了标题化合物,为粗产物(38mg,固体)。该产物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[4311] MS(ESI)m/z:638.0$(M+H)^+$。

[4312] <步骤-3>:

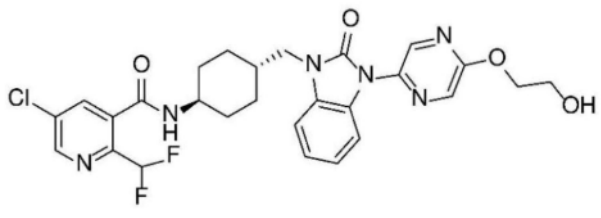
[4313] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4314] 向在DCM(1mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(38mg,粗产物,实施例553的步骤-2)的混合物添加了TFA(1mL),并在室温下搅拌了1小时。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化粗产物,之后利用制备型SFC-MS纯化,由此获得了25mg(72%的产率,总计经2个步骤)的标题化合物。

[4315] 实施例563:

[4316] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4317] [化学式122]

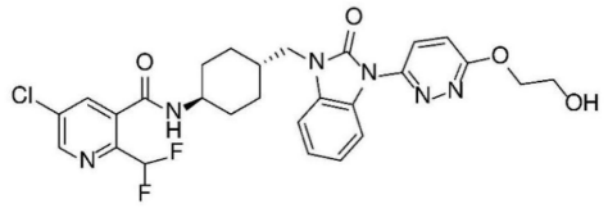
[4318] 

[4319] 使用甲磺酸酯-4(20mg,0.050mmol)及中间体-225(18mg,0.050mmol)来替代甲磺酸酯-1及1-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,通过与实施例69类似的方法制备了产率为33%的标题化合物(9.4mg)。

[4320] 实施例564:

[4321] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4322] [化学式123]

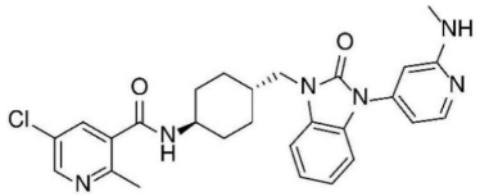
[4323] 

[4324] 使用甲磺酸酯-4(20mg,0.050mmol)来替代甲磺酸酯-1,通过与实施例69类似的方法制备了产率为30%的标题化合物(8.6mg)。

[4325] 实施例573:

[4326] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4327] [化学式124]

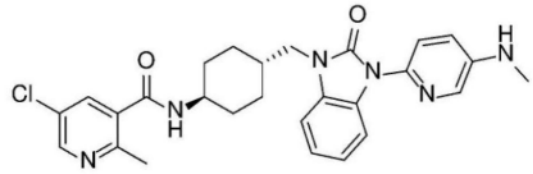
[4328] 

[4329] 将在NMP(0.5mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(17mg,中间体-226的步骤-2)、甲基胺盐酸盐(25mg,0.37mmol)及DIEA(0.066mL,0.37mmol)的混合物在220℃、微波照射下搅拌了140分钟。用饱和氯化钠水溶液稀释了该混合物。用THF对该混合物进行了萃取。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化所获得的残留物。利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物,由此获得了1.6mg(8%的产率,通过中间体-226的步骤-2,经2个步骤)的标题化合物。

[4330] 实施例574:

[4331] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4332] [化学式125]

[4333] 

[4334] <步骤-1>:

[4335] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-硝基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4336] 将在DMSO(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(30mg,0.075mmol,实施例9的步骤-2)、2-氟-5-硝基吡啶(14mg,0.098mmol)及碳酸铯(49mg,0.15mmol)的混合物在100℃下搅拌了2小时。用饱和氯化铵水溶液稀释了该混合物。收集沉淀的固体,用水清洗之后用二异丙基醚清洗,由此获得了34mg(86%的产率)的标题化合物,为淡黄色固体。

[4337] MS(ESI)m/z:521.2$(M+H)^+$。

[4338] <步骤-2>:N-((1r,4r)-4-((3-(5-氨基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4339] 将在MeOH(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-硝基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(34mg,0.064mmol,实施例574的步骤-1)、氯化锡(II)(110mg,0.58mmol)的混合物在室温下搅拌了2天。通过氨基官能化硅胶柱色谱法纯化该混合物,用100%MeOH洗脱,由此获得了37mg的标题化合物,为粗产物。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一反应中。

[4340] MS(ESI)m/z:491.1$(M+H)^+$。

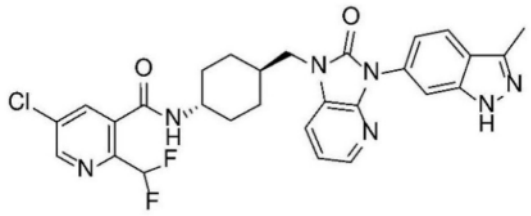
[4341] <步骤-3>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4342] 将在原甲酸三乙酯(0.5mL)中混合有N-((1r,4r)-4-((3-(5-氨基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(19mg,实施例574的步骤-2)及TFA(0.002mL,0.003mmol)的混合物在140℃下搅拌了6小时。对该混合物进行浓缩之后,将EtOH(1mL)和硼氢化钠(7.3mg,0.19mmol)添加到所获得的残留物中。将反应混合物在室温下搅拌了2天。对混合物进行浓缩之后,利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化所获得的残留物。利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物,由此获得了4.0mg(经2个步骤,25%的产率)的标题化合物。

[4343] 实施例575:

[4344] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4345] [化学式126]

[4346] 

[4347] 将在DMA(1mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(20mg,0.046mmol,中间体-214)、3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲唑(16mg,0.046mmol,中间体-227)、乙酸铜(II)(20mg,0.11mmol)及TEA(0.019mL,0.14mmol)的溶液在100℃下搅拌了一夜。用硅藻土垫过滤了该混合物。用水稀释滤液,并用EtOAc进行

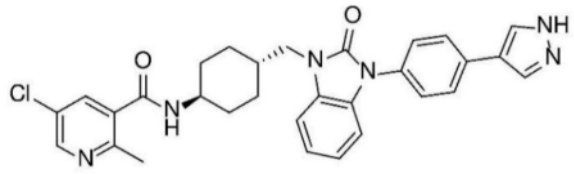
了萃取。用硫酸钠干燥有机相，利用氨基官能化硅胶短柱过滤并进行了浓缩。向在二氯甲烷(0.5mL)中的残留物添加了TFA(1.5mL)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物，并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了7.8mg(26％的产率)的标题化合物。

[4348] MS(ESI)m/z:566.0(M+H)$^+$。

[4349] 实施例581：

[4350] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4351] [化学式127]

[4352] 

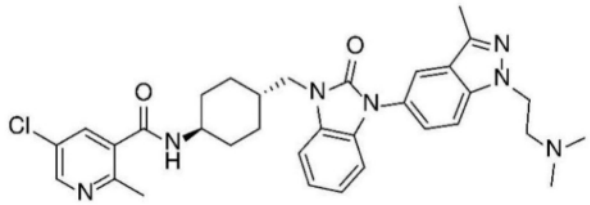
[4353] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(20mg,0.050mmol,实施例9的步骤-2)、4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(18mg,0.050mmol,中间体-230)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.030mL,0.28mmol)、碳酸铯(65mg,0.20mmol)及CuI(24mg,0.13mmol)的混合物在120℃下搅拌了一夜。用28％氨水溶液淬灭反应，并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层，用硫酸钠干燥，过滤并进行了浓缩。向在DCM(0.5mL)中的残留物添加了TFA(1mL)，并将该混合物在室温下搅拌了2.5小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物，之后利用制备型LC-MS纯化，由此获得了7.7mg(28％的产率)的标题化合物。

[4354] MS(ESI)m/z:541.0(M+H)$^+$。

[4355] 实施例588：

[4356] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4357] [化学式128]

[4358] 

[4359] <步骤-1>:2-(5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-甲基-1H-吲唑-1-基)乙基甲磺酸盐

[4360] 向在DCM(4mL)中混合有实施例230(226mg,0.39mmol)的混合物添加了甲基磺酸酐(124mg,0.71mmol)，并在室温下搅拌了2小时。向该混合物添加水，用DCM进行萃取并使其通过硫酸钠。真空去除溶剂，制备了产率为91％的标题化合物，为粗产物(233mg,固体)。该产物不进行进一步纯化而直接用于下一步骤中。

[4361] MS(ESI)m/z:651.2(M+H)$^+$。

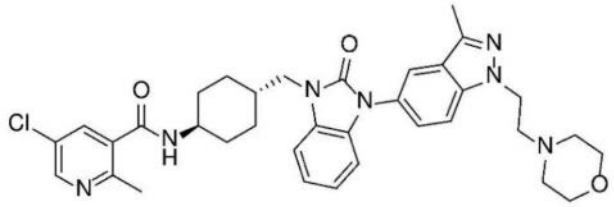
[4362] <步骤-2>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4363] 将在THF(2mL)中混合有2-(5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-甲基-1H-吲唑-1-基)乙基甲磺酸盐(25mg,0.038mmol,实施例588的步骤-1)及2M氨的混合物在80℃下搅拌了一夜。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用制备型LC-MS纯化粗产物,由此获得了8.5mg(37%的产率)的标题化合物。

[4364] 实施例589:

[4365] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4366] [化学式129]

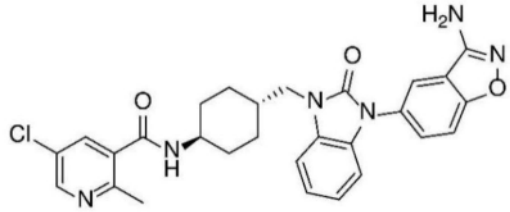
[4367] 

[4368] 使用吗啉来替代二甲基胺,通过与实施例588的步骤-2类似的方法制备了产率为26%的标题化合物(固体)。

[4369] 实施例591:

[4370] N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4371] [化学式130]

[4372] 

[4373] <步骤-1>:2-氟-5-((2-硝基苯基)氨基)苯甲腈

[4374] 将在1,4-二噁烷(6mL)中混合有1-溴-2-硝基苯(163mg,0.808mmol)、5-氨基-2-氟苯甲腈(110mg,0.808mmol)、$Pd_2(dba)_3$(22mg,0.024mmol)、Xantphos(28mg,0.048mmol)及碳酸铯(527mg,1.616mmol)的混合物在100℃下搅拌了1.5小时。将该反应混合物倒入水中,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物,用0～33%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了170mg(81%的产率)的标题化合物,为橙色固体。

[4375] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 9.35(1H,brs),8.24(1H,dd,J=8.6,1.4Hz),7.57-7.42(3H,m),7.32-7.21(1H,m),7.10(1H,dd,J=8.6,1.4Hz),6.93-6.86(1H,m)。

[4376] MS(ESI)m/z:256.3$(M-H)^-$。

[4377] <步骤-2>:5-((2-氨基苯基)氨基)-2-氟苯甲腈

[4378] 对在MeOH(7mL)和THF(7mL)中的2-氟-5-((2-硝基苯基)氨基)苯甲腈(170mg,

0.661mmol，实施例591的步骤-1)溶液进行排气并回填N_2气体。对其添加了10％Pd/C(35mg)。对该混合物进行排气，回填H_2气体，并在室温、H_2气氛下进行了搅拌。1小时之后，对反应混合物进行排气，回填N_2气体，并通过硅藻土垫过滤了混合物。对滤液进行真空浓缩来获得了146mg(97％的产率)的标题化合物，为棕色固体。

[4379] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)delta 7.12-6.97(3H,m)，6.92-6.87(1H,m)，6.85-6.76(3H,m)，5.26(1H,brs)。未能观测到因NH_2产生的信号。

[4380] MS(ESI)m/z:228.3$(M+H)^+$。

[4381] <步骤-3>:2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲腈

[4382] 将在THF(5mL)中混合有5-((2-氨基苯基)氨基)-2-氟苯甲腈(146mg，0.643mmol，实施例591的步骤-2)、CDI(208mg，1.285mmol)的混合物在室温下搅拌了3.5小时。将该反应混合物倒入水中，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，过滤并进行了浓缩。用IPE(5mL)悬浮了残留固体。用IPE及EtOAc/正己烷清洗所获得的固体，由此获得了100mg(62％的产率)的标题化合物，为米色固体。

[4383] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)delta 8.85(1H,brs)，7.91-7.83(2H,m)，7.42(1H,t,J＝8.6Hz)，7.21-7.10(3H,m)，7.07-7.03(1H,m)。

[4384] MS(ESI)m/z:254.3$(M+H)^+$。

[4385] <步骤-4>:5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4386] 将在DMSO(6mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(114mg，0.316mmol，甲磺酸酯-1)、2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯甲腈(80mg，0.316mmol，实施例591的步骤-3)及碳酸铯(309mg，0.948mmol)的混合物在80℃下搅拌了15小时。将该反应混合物倒入水中，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层，过滤并进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残留物，用0～80％EtOAc/正己烷洗脱，由此获得了80mg(49％的产率)的标题化合物，为无色油。

[4387] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)delta 8.49(1H,d,J＝2.4Hz)，7.90-7.82(2H,m)，7.61(1H,d,J＝2.4Hz)，7.40(1H,t,J＝8.6Hz)，7.30-7.05(4H,m)，5.56(1H,d,J＝8.0Hz)，4.01-3.90(1H,m)，3.81(2H,d,J＝6.8Hz)，2.61(3H,s)，2.21-2.13(2H,m)，2.02-1.87(3H,m)，1.41-1.15(4H,m)。

[4388] MS(ESI)m/z:518.3$(M+H)^+$。

[4389] <步骤-5>:N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

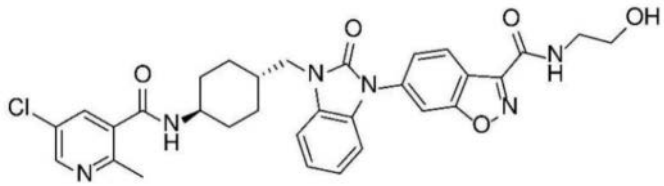
[4390] 将在DMF/水(5/1、1.8mL)中混合有5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺(50mg，0.097mmol，实施例591的步骤-4)、N-羟基乙酰胺(22mg，0.290mmol)及碳酸钾(80mg，0.579mmol)的混合物在80℃下搅拌了2小时。将该反应混合物倒入水中，并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层，用硫酸钠干燥，过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了8.3mg(16％的产率)的标题化合物。

[4391] 实施例594：

[4392] 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-

1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-羟乙基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺

[4393] [化学式131]

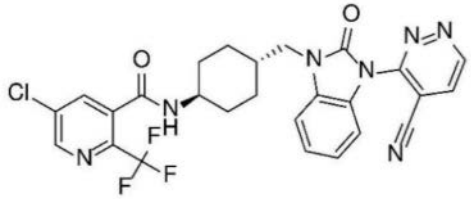
[4394] 

[4395] 使用2-氨基乙醇(53mg,0.872mmol)来替代氨,通过与实施例243的步骤-3类似的方法制备了产率为48%的标题化合物(9.8mg)。

[4396] 实施例595:

[4397] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4398] [化学式132]

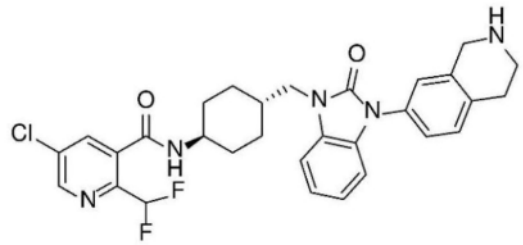
[4399] 

[4400] 使用3-氯哒嗪-4-甲腈(12mg,0.083mmol)及5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺(25mg,0.055mmol,中间体-132)来替代3-氯吡嗪-2-甲腈及中间体-165,通过与实施例369类似的方法制备了产率为24%的标题化合物(7.4mg)。

[4401] 实施例604:

[4402] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4403] [化学式133]

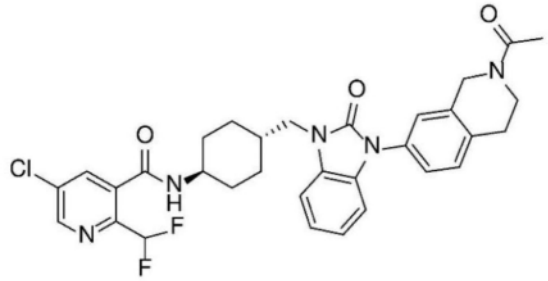
[4404] 

[4405] 将在1,4-二噁烷(2mL)及MeOH(1mL)中混合有7-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(138mg,0.21mmol,中间体-235)及4M氯化氢的混合物在室温下搅拌了1小时。对该混合物进行浓缩来获得了125mg(定量产率)的标题化合物(HCl盐),淡黄色固体。利用制备型LC-MS纯化该固体(25mg)来获得了2.3mg(9%的产率)的标题化合物。

[4406] 实施例605:

[4407] N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[4408] [化学式134]

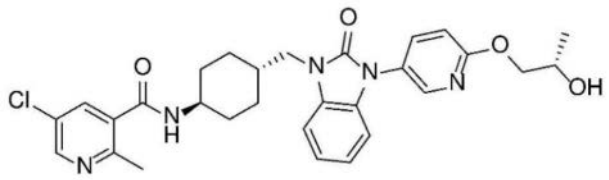
[4409] 

[4410] 在0℃下,向在混合物DCM(1mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(HCl盐、30mg,0.050mmol,实施例604)及TEA(0.028mL,0.20mmol)的添加了乙酰氯(8mg,0.10mmol)。将该混合物在0℃下搅拌了30分钟。然后,用饱和碳酸氢钠水溶液淬冷该混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,过滤并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了8.8mg(29%的产率)的标题化合物。

[4411] 实施例610:

[4412] 5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺

[4413] [化学式135]

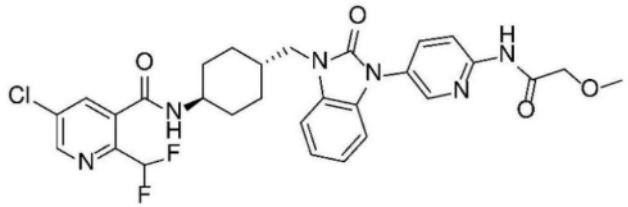
[4414] 

[4415] 使用甲磺酸酯-1来替代甲磺酸酯-4,通过与实施例440的步骤-2及步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为53%的标题化合物。

[4416] 实施例618:

[4417] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4418] [化学式136]

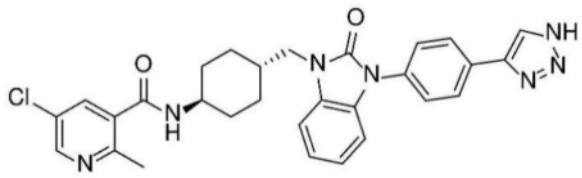
[4419] 

[4420] 使用2-甲氧基乙酰胺来替代吡咯烷-2-酮,通过与实施例498类似的方法制备了产率为15%的标题化合物(固体)。

[4421] 实施例633:

[4422] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4423] [化学式137]

[4424] 

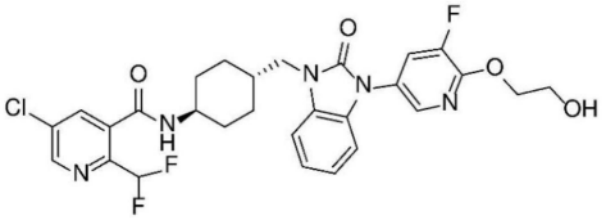
[4425] 将在DMA(1.5mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.038mmol,实施例9的步骤-2)、4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑(13mg,0.038mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.022mL,0.207mmol)、碳酸铯(49mg,0.150mmol)及CuI(18mg,0.094mmol)的混合物在120℃下搅拌了7.5小时。将该混合物倒入28%氨水溶液(3mL)中,并用EtOAc进行了萃取。用水清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物来获得了17mg的5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺。

[4426] 将其溶解于DCM(1mL)中。向混合物添加了TFA(1mL),将该混合物在室温下搅拌了2.5小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.8mg(19%的产率)的标题化合物。

[4427] 实施例638:

[4428] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4429] [化学式138]

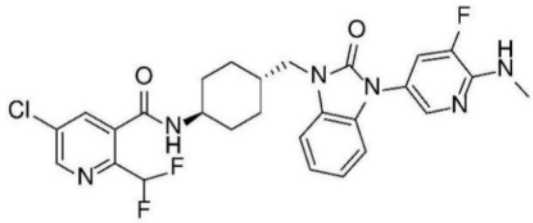
[4430] 

[4431] 使用中间体-165来替代5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(实施例9的步骤-2),通过与实施例553类似的方法制备了产率为32%的标题化合物(固体,总计经2个步骤)。

[4432] 实施例639:

[4433] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4434] [化学式139]

[4435] 

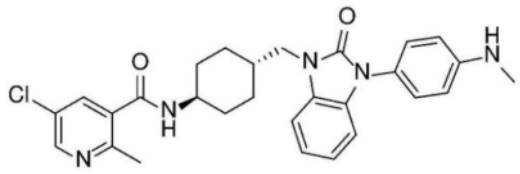
[4436] 使用中间体-165来替代5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯

并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(实施例9的步骤-2),通过与实施例552类似的方法制备了产率为34%的标题化合物(固体)。

[4437] 实施例646:

[4438] 5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4439] [化学式140]

[4440] 

[4441] <步骤-1>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4442] 将在DMA(1mL)中混合有5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(19mg,0.047mmol,实施例9的步骤-2)、1-溴-4-硝基苯(10mg,0.047mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.028mL,0.26mmol)、碳酸铯(62mg,0.19mmol)及CuI(23mg,0.12mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。将该混合物倒入28%氨水溶液中,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化所获得的残留物,用24～100%EtOAc/正己烷洗脱,由此获得了12mg(50%的产率)的标题化合物,为黄色固体。

[4443] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.49(1H,d,J=2.3Hz),8.41(2H,d,J=9.1Hz),7.84(2H,d,J=9.1Hz),7.61(1H,d,J=2.3Hz),7.26-7.20(2H,m),7.18-7.07(2H,m),5.55(1H,d,J=8.2Hz),4.05-3.88(1H,m),3.83(2H,d,J=6.9Hz),2.61(3H,s),2.16(2H,m),2.02-1.86(3H,m),1.43-1.28(2H,m),1.27-1.13(2H,m)。

[4444] MS(ESI)m/z:520.1$(M+H)^+$。

[4445] <步骤-2>:N-((1r,4r)-4-((3-(4-氨基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4446] 使用5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-硝基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(12mg,0.024mmol,实施例646的步骤-1)来替代5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-硝基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺,通过与实施例574的步骤-2类似的方法制备了标题化合物,为粗产物(18mg)。

[4447] MS(ESI)m/z:490.1$(M+H)^+$。

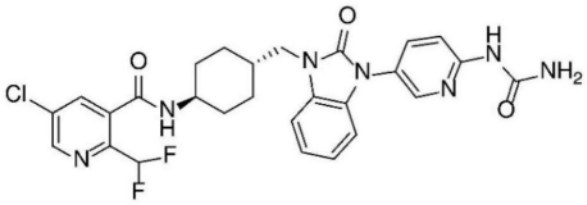
[4448] <步骤-3>:5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4449] 使用N-((1r,4r)-4-((3-(4-氨基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺(18mg,实施例646的步骤-2)来替代N-((1r,4r)-4-((3-(5-氨基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺,通过与实施例574的步骤-3类似的方法,经2个步骤制备了产率为14%的标题化合物(1.7mg)。

[4450] 实施例658：

[4451] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-脲基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4452] [化学式141]

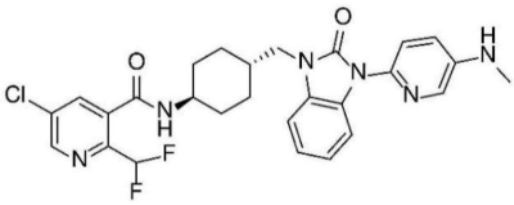
[4453] 

[4454] 将在1,4-二噁烷(1mL)中混合有中间体-207(30mg,0.051mmol)、氨基甲酸乙酯(14mg,0.15mmol)、CuI(1.0mg,0.0051mmol)、DMEDA(0.9mg,0.010mmol)及K_2CO_3(21mg,0.15mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。向混合物添加28％氨水溶液和水,用EtOAc进行萃取,并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。利用流动的N_2气体去除溶剂来获得了(5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸乙酯,为粗制固体。向该混合物添加了DMF(1mL)及NH_4Cl(190mg,10.5mmol),并在140℃下搅拌了10小时。向混合物添加水,用EtOAc进行萃取并使其通过硫酸钠/氨基官能化硅胶。利用流动的N_2气体去除溶剂,利用制备型LC-MS纯化粗产物,由此获得了4.2mg(15％的产率,总计经2个步骤)的标题化合物。

[4455] 实施例660：

[4456] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4457] [化学式142]

[4458] 

[4459] <步骤-1>:(6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[4460] 将在DMA(1mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(16mg,0.038mmol,中间体-165)、(6-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.038mmol)、N^1,N^2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.022mL,0.21mmol)、碳酸铯(49mg,0.15mmol)及CuI(18mg,0.094mmol)的混合物在100℃下搅拌了一夜。将该混合物倒入28％氨水溶液中,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行了浓缩。将所获得的残留物溶解于DCM中并用水清洗。去除溶剂,获得了27mg的标题化合物,为粗产物。该化合物不进行进一步纯化而直接用于下一反应中。

[4461] MS(ESI)m/z:641.2$(M+H)^+$。

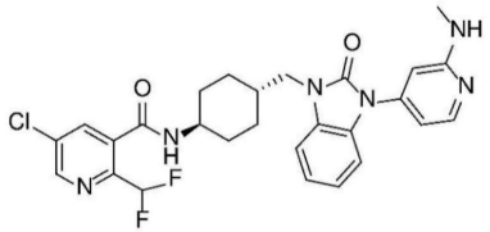
[4462] <步骤-2>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4463] 将在TFA(1mL)中的(6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(27mg,实施例660的步骤-1)在室温下搅拌了1小时。对反应混合物进行浓缩之后,利用制备型LC-MS纯化所获得的残留物,由此获得了5.7mg(28%的产率,经2个步骤)的标题化合物。

[4464] 实施例661:

[4465] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4466] [化学式143]

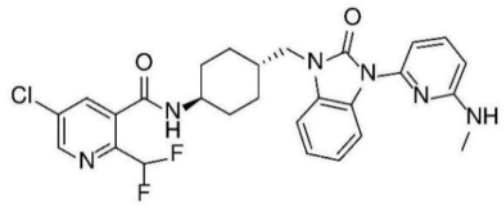
[4467] 

[4468] 使用(4-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.038mmol)来替代(6-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯,通过与实施例660类似的方法制备了产率为24%的标题化合物(5.0mg)。

[4469] 实施例662:

[4470] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4471] [化学式144]

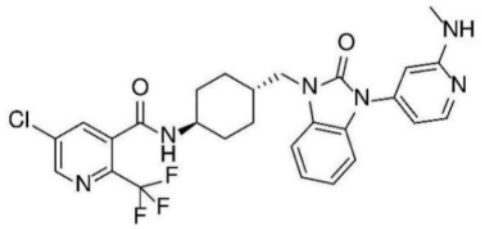
[4472] 

[4473] 使用(6-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.038mmol)来替代(6-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯,通过与实施例660类似的方法制备了产率为33%的标题化合物(6.7mg)。

[4474] 实施例665:

[4475] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4476] [化学式145]

[4477] 

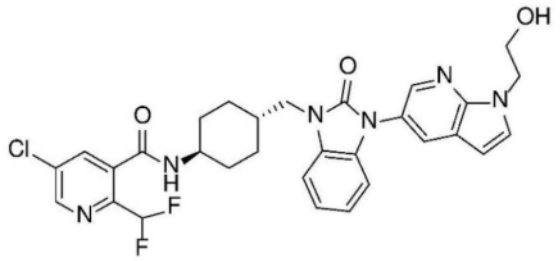
[4478] 使用5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己

基)-2-(三氟甲基)烟酰胺(17mg,0.038mmol,中间体-132)来替代5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺且使用(4-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.038mmol)来替代(6-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯,通过与实施例660类似的方法制备了产率为20%的标题化合物(4.2mg)。

[4479] 实施例666:

[4480] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4481] [化学式146]

[4482] 

[4483] <步骤-1>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4484] 使用1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(48mg,0.13mmol,中间体-185)及甲磺酸酯-4(50mg,0.13mmol)来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯及甲磺酸酯-1,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了产率为86%的标题化合物(74mg)。

[4485] MS(ESI)m/z:681.1$(M+H)^+$。

[4486] <步骤-2>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4487] 向在二氯甲烷(0.5mL)中的5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(60mg,0.047mg,实施例666的步骤-1)溶液添加了TFA(1.5mL)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。对该混合物进行了浓缩。将在28%氨水溶液(0.5mL)及2M氨/甲醇溶液(1.5mL)中的残留物在室温下搅拌了一夜。对该混合物进行浓缩来获得了60mg(定量产率)的标题化合物。

[4488] MS(ESI)m/z:550.9$(M+H)^+$。

[4489] <步骤-3>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

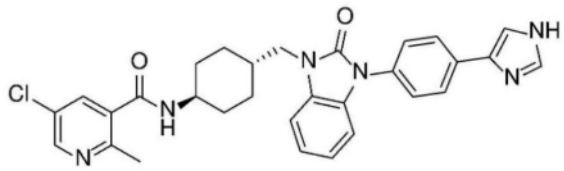
[4490] 在0℃下,向在DMF(1mL)中的5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(15mg,0.027mmol,实施例666的步骤-2)溶液添加了氢化钠(60%分散于矿物油中,1.1mg,0.040mmol)。将该混合物在室温下搅拌了30分钟。向该混合物添加了(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(6.4mg,0.027mmol)。将该混合物在室温下搅拌了2小时。用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭反应,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备

型SFC-MS纯化，由此获得了2.2mg(14％的产率)的标题化合物。

[4491] 实施例667：

[4492] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4493] [化学式147]

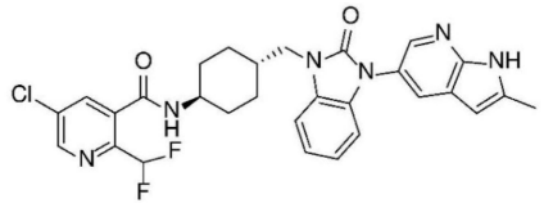
[4494] 

[4495] 使用4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(18mg，0.050mmol)来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑，通过与实施例633类似的方法制备了产率为22％的标题化合物(6.1mg)。

[4496] 实施例673：

[4497] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4498] [化学式148]

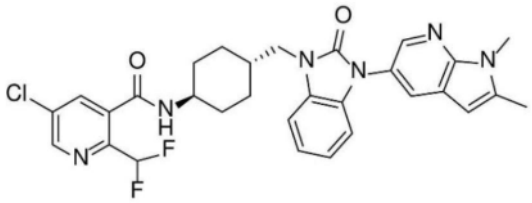
[4499] 

[4500] 将在DMA(1mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(20mg，0.046mmol，中间体-165)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(13mg，0.032mmol，中间体-248)、乙酸铜(II)(20mg，0.11mmol)、TEA(0.018mL，0.13mmol)的溶液在100℃下搅拌了一夜。用硅藻土垫过滤了该混合物。用水稀释滤液，并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相，利用氨基官能化硅胶短柱过滤并进行了浓缩。向在二氯甲烷(0.5mL)中的残留物添加了TFA(1.5mL、19.5mmol)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。对该混合物进行了浓缩。将在28％氨水溶液(0.5mL)及2M氨/甲醇溶液(1.5mL)中的残留物在室温下搅拌了一夜。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2，1g/6mL，Biotage)纯化残留物，并进行了浓缩。利用制备型LC-MS纯化残留物来获得了3.2mg(18％的产率)的标题化合物。

[4501] 实施例674：

[4502] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4503] [化学式149]

[4504] 

[4505] <步骤-1>:1,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[4506] 使用5-溴-1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(101mg,0.45mmol)来替代6-溴-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶,通过与中间体-81的步骤-1类似的方法制备了产率为49%的标题化合物(60mg,淡黄色胶状物)。

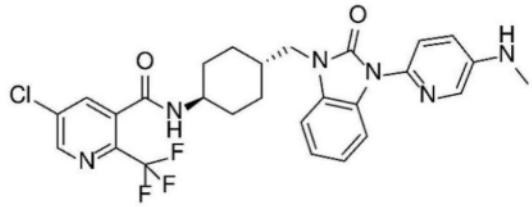
[4507] <步骤-2>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4508] 将在DMA(1mL)中混合有5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(20mg,0.046mmol,中间体-165)、1,2-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(18mg,0.046mmol,实施例674的步骤-1)、乙酸铜(II)(20mg,0.11mmol)、TEA(0.018mL,0.13mmol)的溶液在100℃下搅拌了一夜。用硅藻土垫过滤了该混合物。用水稀释滤液,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了3.8mg(14%的产率)的标题化合物。

[4509] 实施例692:

[4510] 5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺

[4511] [化学式150]

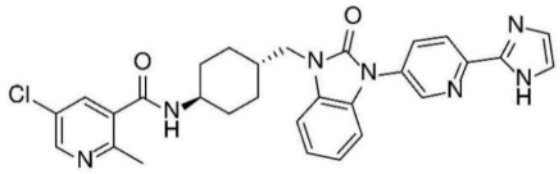
[4512] 

[4513] 使用(6-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.038mmol)来替代(4-溴吡啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯,通过与实施例665类似的方法制备了产率为26%的标题化合物(5.5mg)。

[4514] 实施例695:

[4515] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4516] [化学式151]

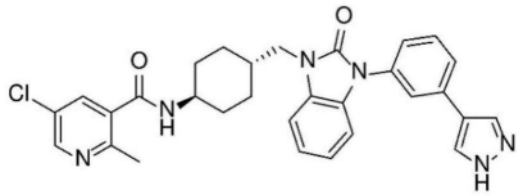
[4517] 

[4518] 使用5-溴-2-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(13.3mg，0.038mmol，中间体-255)来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑，通过与实施例581类似的方法制备了产率为23％的标题化合物(4.7mg)。

[4519] 实施例696：

[4520] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4521] [化学式152]

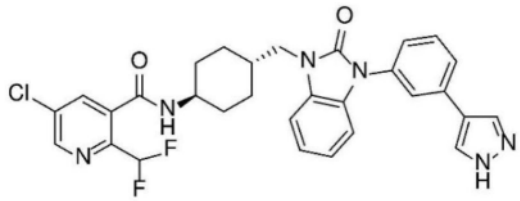
[4522] 

[4523] 使用4-(3-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(14.6mg，41mmol，中间体-256)来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑，通过与实施例581类似的方法制备了产率为10％的标题化合物(2.0mg)。

[4524] 实施例697：

[4525] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[4526] [化学式153]

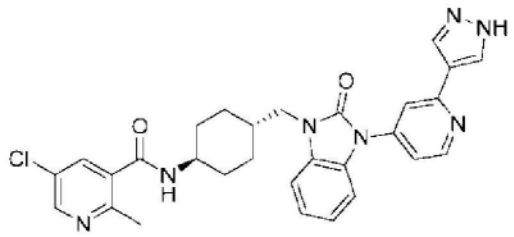
[4527] 

[4528] 使用4-(3-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(14.6mg，0.041mmol，中间体-256)及中间体-165来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑及5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺，通过与实施例581类似的方法制备了产率为12％的标题化合物(2.5mg)。

[4529] 实施例698：

[4530] N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4531] [化学式154]

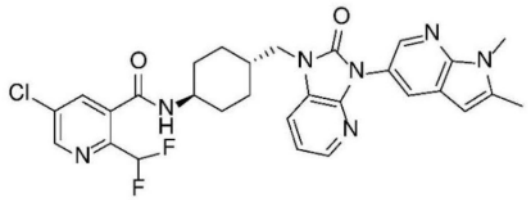
[4532] 

[4533] 使用4-(4-溴吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(中间体-257)来替代(6-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯,通过与实施例660类似的方法制备了标题化合物。

[4534] 实施例708:

[4535] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4536] [化学式155]

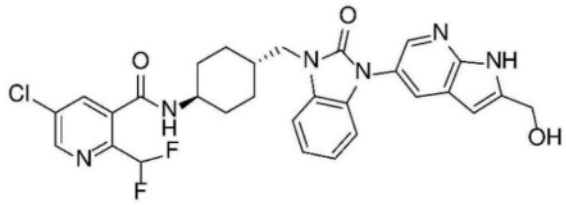
[4537] 

[4538] 使用5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(20mg,0.046mmol,中间体-214)来替代中间体-165,通过与实施例674的步骤-2类似的方法制备了产率为7%的标题化合物(1.8mg)。

[4539] 实施例709:

[4540] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4541] [化学式156]

[4542] 

[4543] <步骤-1>:5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[4544] 使用5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯来替代5-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,通过与中间体-248的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了产率为57%的标题化合物。

[4545] MS(ESI)m/z:432.9$(M+H)^+$。

[4546] <步骤-2>:5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[4547] 使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(40mg,0.092mmol,实施例709的步骤-1)来

替代5-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,通过与实施例674的步骤-2类似的方法制备了产率为57%的标题化合物(65mg,棕色固体)。

[4548] MS(ESI)m/z:739.0(M+H)$^+$。

[4549] <步骤-3>:5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸

[4550] 向在MeOH(1.5mL)及THF(1.5mL)中混合有5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(65mg,0.088mmol,实施例709的步骤-2)的混合物添加了2M氢氧化钠水溶液(0.13mL,0.26mmol)。将该混合物在60℃下搅拌了1.5小时。用2M盐酸中和该混合物,并进行了浓缩。用水稀释残留物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机层,并进行了过滤。对滤液进行浓缩来获得了35mg(55%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[4551] MS(ESI)m/z:725.0(M+H)$^+$。

[4552] <步骤-4>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4553] 在室温下,向在THF(2mL)中的5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸(35mg,0.048mmol,实施例709的步骤-3)的溶液添加了CDI(31mg,0.19mmol)。将该混合物在室温下搅拌了1小时。接着,在室温下,向混合物添加了在水(0.2ml)中的硼氢化钠(11mg,0.29mmol)。将该混合物在室温下搅拌了3小时。用饱和氯化铵水溶液淬冷该混合物,并用EtOAc进行了萃取。对有机层进行浓缩来获得了27mg(78%的产率)的标题化合物,为棕色固体。

[4554] MS(ESI)m/z:711.0(M+H)$^+$。

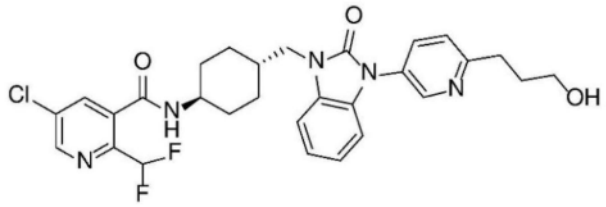
[4555] <步骤-5>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4556] 使用5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(27mg,0.038mmol,实施例709的步骤-4)来替代5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺,通过与实施例408的步骤-2类似的方法制备了产率为6%的标题化合物(1.7mg)。

[4557] 实施例711:

[4558] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟丙基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4559] [化学式157]

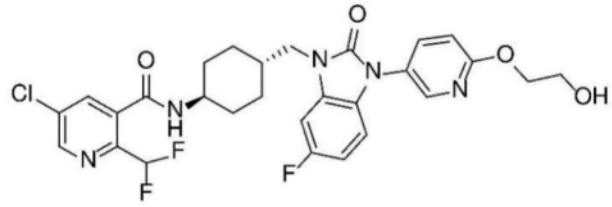
[4560] 

[4561] 将在DMSO(1mL)中混合有((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基甲磺酸盐(20mg,0.050mmol,甲磺酸酯-4)、1-(6-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙基)吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18mg,0.050mmol,中间体-261)及碳酸铯(49mg,0.15mmol)的混合物在80℃下搅拌了1天。用水稀释该反应混合物,并用EtOAc进行了萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤并进行了浓缩。将在TFA(2mL)中的残留物在室温下搅拌了1小时。对该混合物进行了浓缩。利用强阴离子交换柱(ISOLUTE(注册商标)SCX-2,1g/6mL,Biotage)纯化残留物,之后利用制备型LC-MS纯化,由此获得了4.9mg(17%的产率)的标题化合物。

[4562] 实施例712:

[4563] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4564] [化学式158]

[4565] 

[4566] <步骤-1>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-2-氧代-3-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4567] 使用中间体-262来替代1-(6-氯哒嗪-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮,通过与中间体-42的步骤-1类似的方法制备了标题化合物。

[4568] MS(ESI)m/z:674.0$(M+H)^+$。

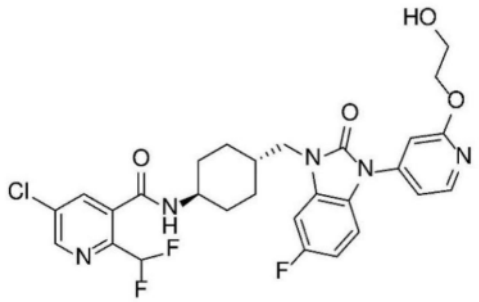
[4569] <步骤-2>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4570] 使用5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-2-氧代-3-(6-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺(实施例712的步骤-1)来替代5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺,通过与实施例260的步骤-2类似的方法制备了产率为37%的标题化合物。

[4571] 实施例714:

[4572] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(2-(2-羟基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4573] [化学式159]

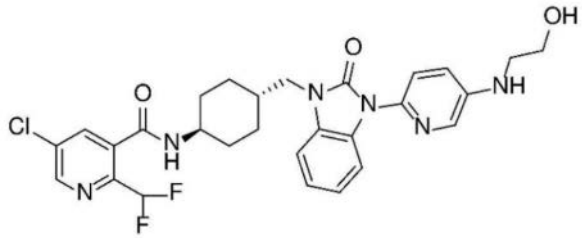
[4574] 

[4575] 使用中间体-263来替代中间体-262,通过与实施例712的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了标题化合物。

[4576] 实施例715:

[4577] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-羟乙基)氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4578] [化学式160]

[4579] 

[4580] <步骤-1>:(6-溴吡啶-3-基)(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[4581] 使用(6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.18mmol)来替代5-溴-1H-苯并[d][1,2,3]三唑,通过与实施例276的步骤-1类似的方法制备了产率为52%的标题化合物(41mg,无色胶状物)。

[4582] ^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)delta 8.35(1H,d,J=2.7Hz),7.61-7.53(1H,m),7.41(1H,d,J=9.1Hz),3.80(2H,t,J=5.3Hz),3.71(2H,t,J=5.3Hz),1.44(9H,s),0.86(9H,s),0.03(6H,s)。

[4583] MS(ESI)m/z:433.0$(M+H)^+$。

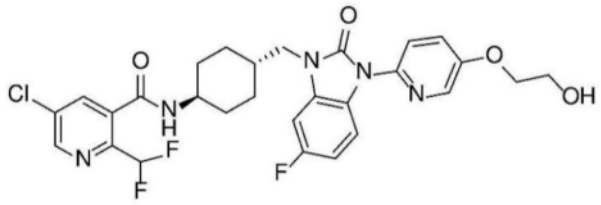
[4584] <步骤-2>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-羟乙基)氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4585] 使用(6-溴吡啶-3-基)(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(实施例715的步骤-1)来替代(6-溴吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯,通过与实施例660的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了标题化合物。

[4586] 实施例716:

[4587] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4588] [化学式161]

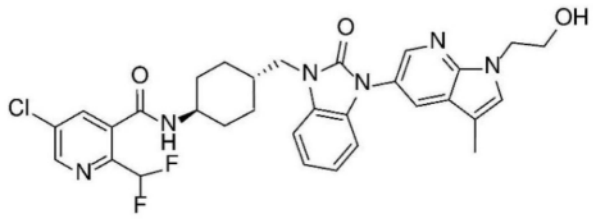
[4589] 

[4590] 使用中间体-264及2-溴-5-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙氧基)吡啶来替代中间体-132及5-溴-3-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑,通过与实施例260的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了标题化合物。

[4591] 实施例731:

[4592] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4593] [化学式162]

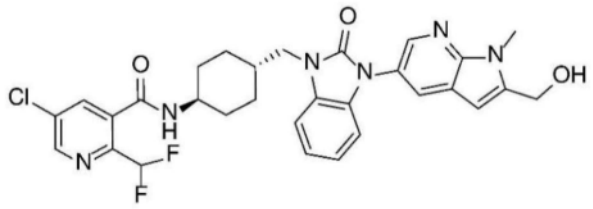
[4594] 

[4595] 使用实施例456来替代5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺,通过与实施例666的步骤-3类似的方法制备了标题化合物。

[4596] 实施例732:

[4597] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4598] [化学式163]

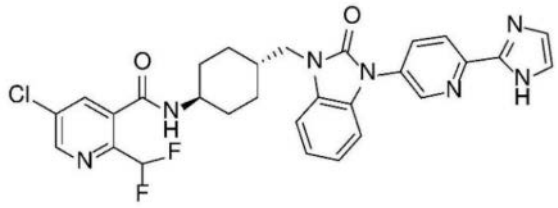
[4599] 

[4600] 使用5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯来替代5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯,通过与实施例709的步骤-1、步骤-2、步骤-3及步骤-4类似的方法,经4个步骤制备了标题化合物。

[4601] 实施例733:

[4602] N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-咪唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[4603] [化学式164]

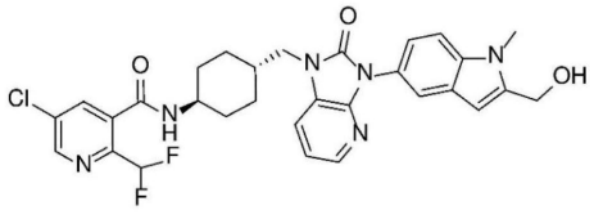
[4604] 

[4605] 使用5-溴-2-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(中间体-255)及中间体-165来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑及实施例9的步骤-2,通过与实施例581类似的方法制备了标题化合物。

[4606] 实施例734:

[4607] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4608] [化学式165]

[4609] 

[4610] <步骤-1>:1-甲基-5-(2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

[4611] 使用2-溴-3-硝基吡啶及5-氨基-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯来替代3-溴-2-硝基吡啶及2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了标题化合物。

[4612] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)delta 11.36(1H,brs),7.91(1H,dd,J=5.0,1.8Hz),7.89(1H,d,J=1.8Hz),7.73(1H,d,J=8.7Hz),7.53(1H,dd,J=8.7,1.8Hz),7.39(1H,dd,J=7.8,1.4Hz),7.36(1H,s),7.08(1H,dd,J=7.8,5.0Hz),4.35(2H,q,J=7.3Hz),4.09(3H,s),1.36(3H,t,J=7.3Hz)。

[4613] MS(ESI)m/z:336.9$(M+H)^{+}$。

[4614] <步骤-2>:5-(1-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

[4615] 使用1-甲基-5-(2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(实施例734的步骤-1)及甲磺酸酯-4来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯及甲磺酸酯-1,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了标题化合物。

[4616] <步骤-3>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4617] 使用5-(1-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(实施例734的步骤-2)来替代5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧

酸甲酯,通过与实施例709的步骤-3及步骤-4类似的方法,经2个步骤制备了标题化合物。

[4618] 实施例738:

[4619] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4620] [化学式166]

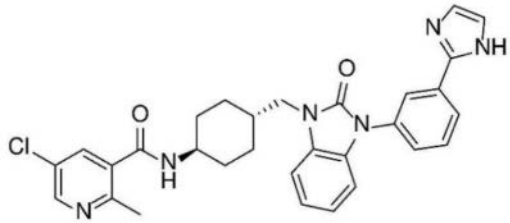
[4621] 

[4622] 使用中间体-214来替代中间体-165,通过与实施例673类似的方法制备了标题化合物。

[4623] 实施例740:

[4624] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4625] [化学式167]

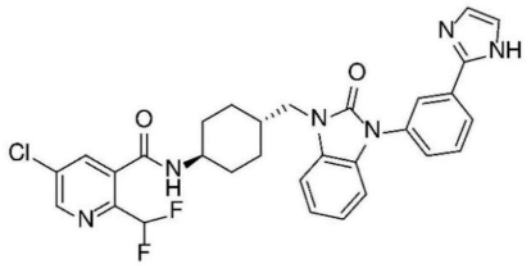
[4626] 

[4627] 使用2-(3-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑,通过与实施例581类似的方法制备了标题化合物。

[4628] 实施例741:

[4629] N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[4630] [化学式168]

[4631] 

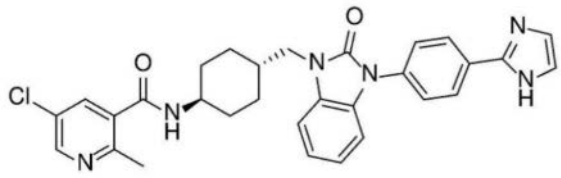
[4632] 使用2-(3-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑及中间体-165来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑及实施例9的步骤-2,通过与实施例581类似的方法制备了标题化合物。

[4633] 实施例742:

[4634] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪

唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺

[4635] [化学式169]

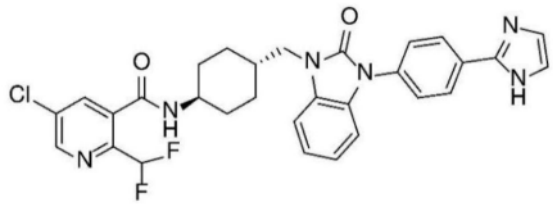
[4636] 

[4637] 使用2-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑,通过与实施例581类似的方法制备了标题化合物。

[4638] 实施例743:

[4639] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[4640] [化学式170]

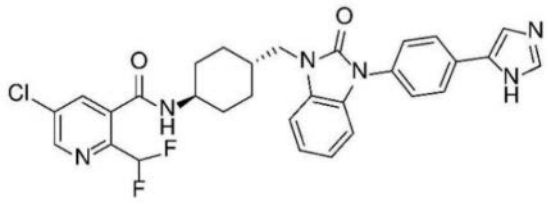
[4641] 

[4642] 使用2-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑及中间体-165来替代4-(4-溴苯基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑及实施例9的步骤-2,通过与实施例581类似的方法制备了标题化合物。

[4643] 实施例769:

[4644] N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺

[4645] [化学式171]

[4646] 

[4647] 使用中间体-165来替代实施例9的步骤-2,通过与实施例667类似的方法制备了标题化合物。

[4648] 实施例778:

[4649] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4650] [化学式172]

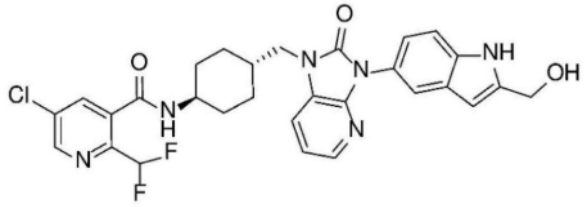
[4651] 

[4652] 使用中间体-280来替代中间体-262,通过与实施例712的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了标题化合物。

[4653] 实施例779:

[4654] 5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4655] [化学式173]

[4656] 

[4657] <步骤-1>:5-氨基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

[4658] 使用5-硝基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯来替代3-甲基-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,通过与中间体-229的步骤-1及步骤-2类似的方法,经2个步骤制备了标题化合物。

[4659] MS(ESI)m/z:452.8$(M+H)^+$。

[4660] <步骤-2>:5-(2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

[4661] 使用2-溴-3-硝基吡啶及5-氨基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(实施例779的步骤-1)来替代3-溴-2-硝基吡啶及2-氯-5-甲氧基苯胺,通过与中间体-249的步骤-1、步骤-2及步骤-3类似的方法,经3个步骤制备了标题化合物。

[4662] <步骤-3>:5-(1-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯

[4663] 使用5-(2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(实施例779的步骤-2)及甲磺酸酯-4来替代2-((2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯及甲磺酸酯-1,通过与中间体-3的步骤-3类似的方法制备了标题化合物。

[4664] <步骤-4>:5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺

[4665] 使用5-(1-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯(实施例779的步骤-3)来替代5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯,通过与实施例709的步骤-3、步骤-4及步骤-5类似的

方法,经3个步骤制备了标题化合物。

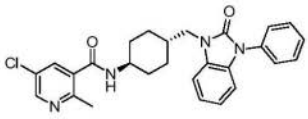
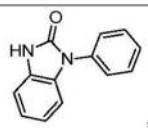
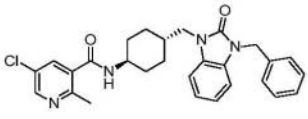
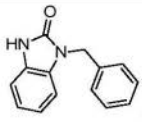
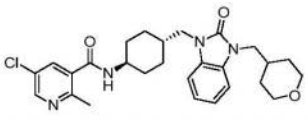
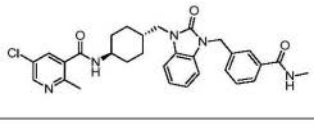
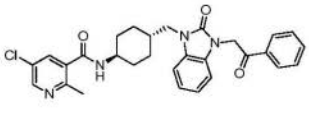
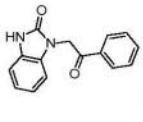
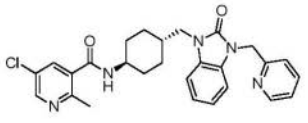
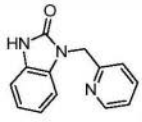
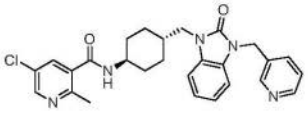
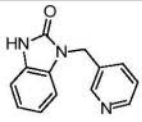
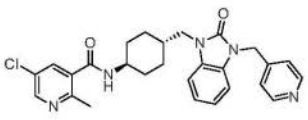
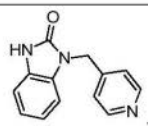
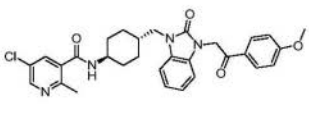
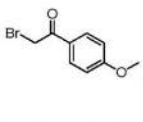
[4666] 使用表2所示的反应物质,按照实施例合成部分中记载的代表性步骤(方法A～Y)制备表2中的其他实施例。若未在合成部分中特别说明,则反应物质为市售品或可以通过本领域技术人员熟知的常规方法获得。在表2中,实施例的各化学结构记载为游离碱。

[4667] 利用LC-MS观测到的所有实施例的MS(正或负模式)及停留时间示于表3-1～3-12。

[4668] 所选实施例的^{1}H-NMR数据示于表4-1～4-2。

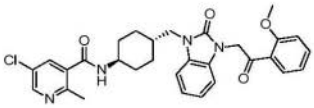
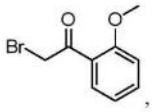
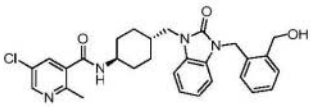
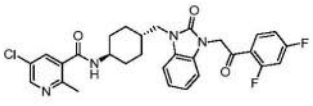
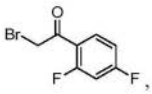
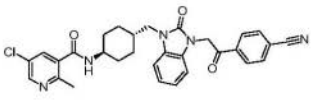
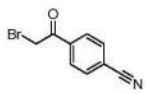
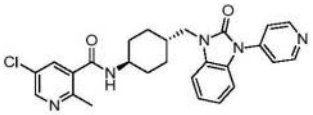
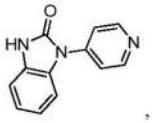
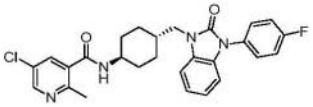
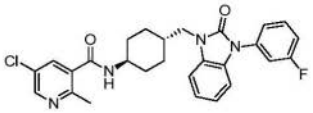
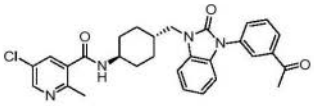
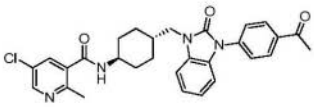
[4669] {表2-1}

[4670]

实施例	结构	名称	反应物质	方法
1		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
2		N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
3		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-1, 甲磺酸酯-1	A1
4		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(甲基氨甲酰基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-2, 在 THF 中的 2M 甲胺	B
5		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
6		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
7		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
8		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
9		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	C1

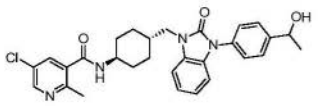
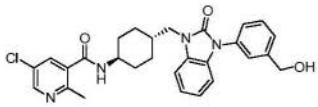
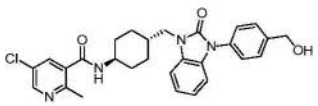
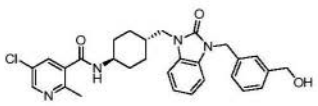
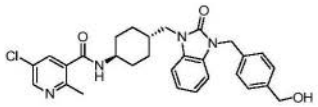
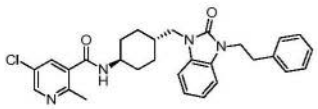
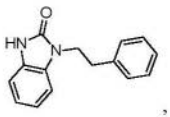
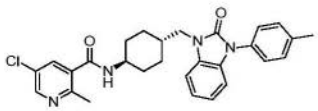
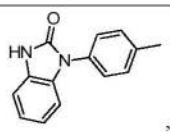
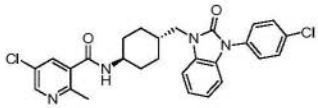
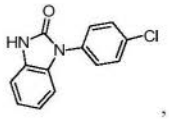
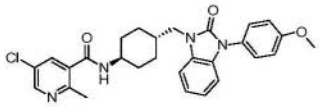
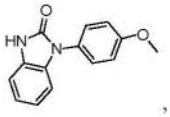
[4671] {表2-2}

[4672]

10		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-甲氧基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	, 实施例9的步骤-2	C1
11		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-3	D
12		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-二氟苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	, 实施例9的步骤-2	C2
13		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺		C2
14		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	, 甲磺酸酯-1	A1
15		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-4, 甲磺酸酯-1	A1
16		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-5, 甲磺酸酯-1	A1
17		N-((1r,4r)-4-((3-(3-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-6, 甲磺酸酯-1	A1
18		N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-7, 甲磺酸酯-1	A1

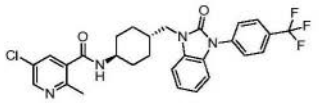
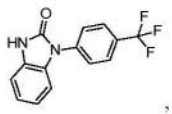
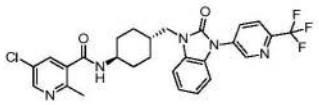
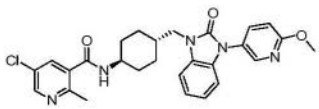
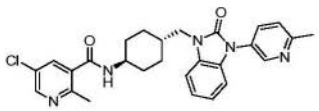
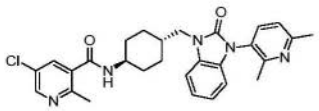
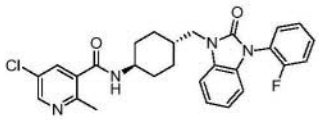
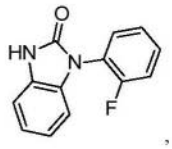
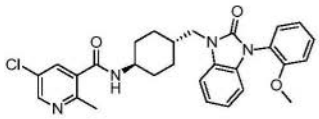
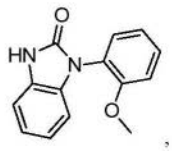
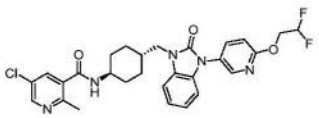
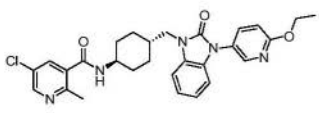
[4673] {表2-3}

[4674]

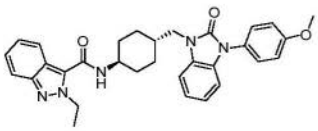
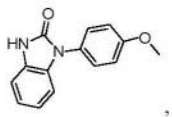
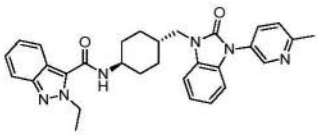
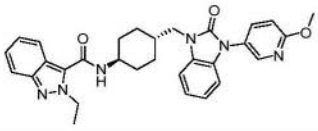
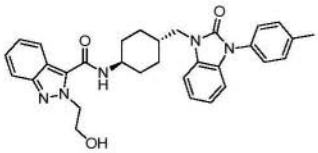
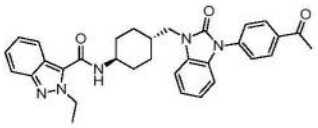
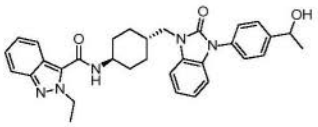
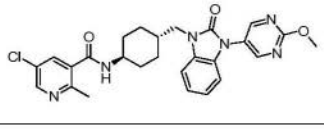
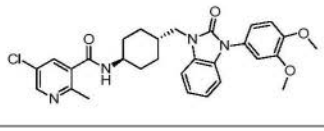
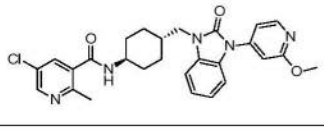
19		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-羟乙基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 18	E
20		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-8	D
21		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-9	D
22		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-2	D
23		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(羟甲基)苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-10	D
24		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯乙基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 , 甲磺酸酯-1	A1
25		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 , 甲磺酸酯-1	A1
26		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 , 甲磺酸酯-1	A1
27		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 , 甲磺酸酯-1	A1

[4675] {表2-4}

[4676]

28		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	, 甲磺酸酯-1	A1
29		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-11, 甲磺酸酯-1	A1
30		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-12, 甲磺酸酯-1	A1
31		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-13, 甲磺酸酯-1	A1
32		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-14, 甲磺酸酯-1	A1
33		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	, 甲磺酸酯-1	A1
34		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	, 甲磺酸酯-1	A1
35		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-二氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-15, 甲磺酸酯-1	A1
36		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-16, 甲磺酸酯-1	A1

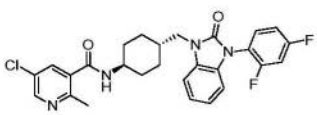
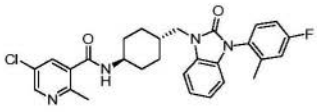
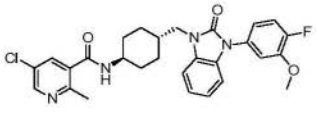
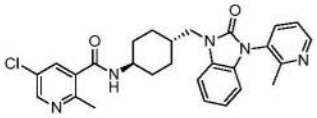
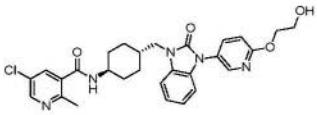
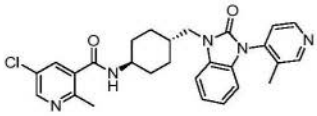
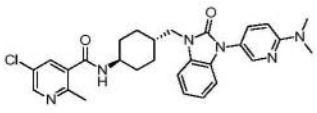
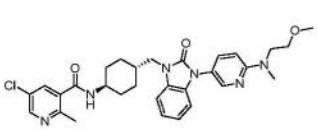
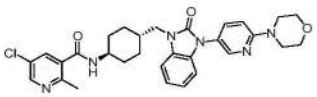
[4677] {表2-5}

37		2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺	，甲磺酸酯-2	A1
38		2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺	中间体-13，甲磺酸酯-2	A1
39		2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺	中间体-12，甲磺酸酯-2	A1
40		2-(2-羟乙基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺	参考实施例合成部分	
41		N-((1r,4r)-4-((3-(4-乙酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-乙基-2H-吲唑-3-羧酰胺	中间体-7，甲磺酸酯-2	A1
42		2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-羟乙基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺	实施例 41，	E
43		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-17，甲磺酸酯-1	A1
44		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-18，甲磺酸酯-1	A1
45		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-19，甲磺酸酯-1	A1

[4678]

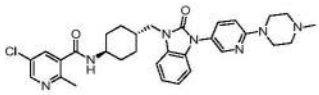
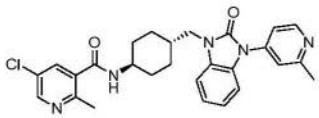
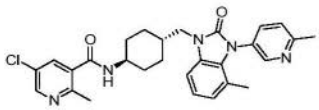
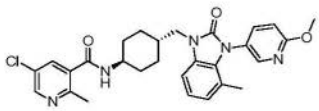
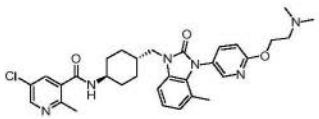
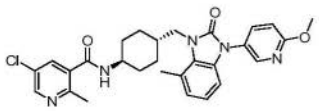
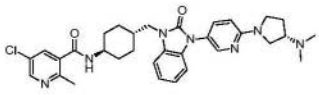
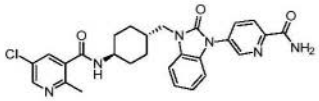
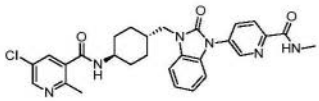
[4679] {表2-6}

[4680]

46		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-20, 甲磺酸酯-1	A1
47		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-2-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-21, 甲磺酸酯-1	A1
48		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-22, 甲磺酸酯-1	A1
49		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-23, 甲磺酸酯-1	A1
50		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
51		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-25, 甲磺酸酯-1	A1
52		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-26, 甲磺酸酯-1	A1
53		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-27, 甲磺酸酯-1	A1
54		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-28, 甲磺酸酯-1	A1

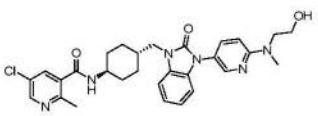
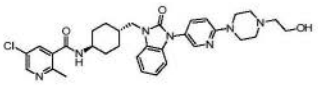
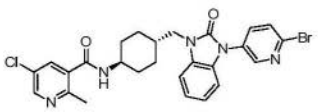
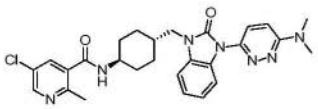
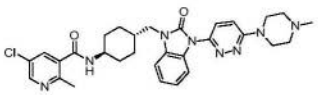
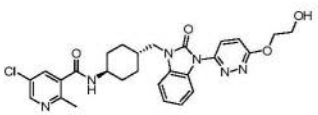
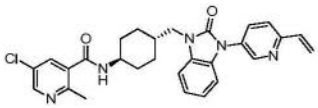
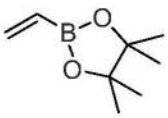
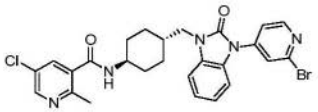
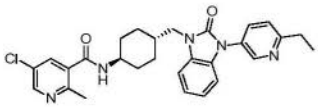
[4681] {表2-7}

[4682]

55		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-29, 甲磺酸酯-1	A1
56		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-30, 甲磺酸酯-1	A1
57		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-31, 甲磺酸酯-1	A1
58		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-32, 甲磺酸酯-1	A1
59		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-33, 甲磺酸酯-1	A1
60		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-34, 甲磺酸酯-1	A1
61		5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-35, 甲磺酸酯-1	A1
62		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶酰胺	参考实施例合成部分	
63		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	参考实施例合成部分	

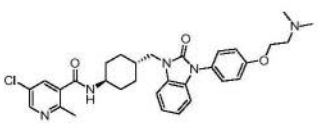
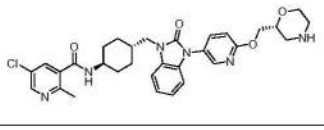
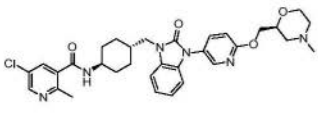
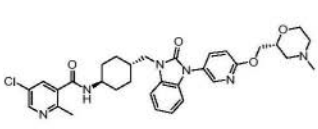
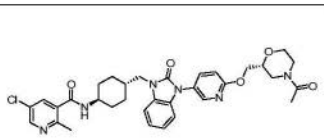
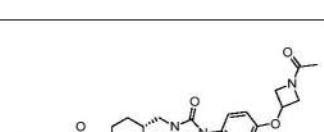
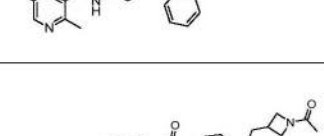
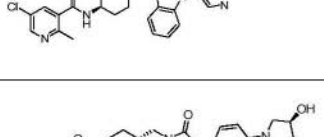
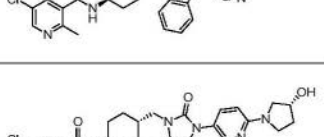
[4683] {表2-8}

[4684]

64		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-37, 甲磺酸酯-1	A1
65		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-38, 甲磺酸酯-1	A1
66		N-((1r,4r)-4-((3-(6-溴吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-39, 甲磺酸酯-1	A1
67		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-40, 甲磺酸酯-1	A1
68		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-41, 甲磺酸酯-1	A1
69		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
70		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-乙烯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例 66, 	F
71		N-((1r,4r)-4-((3-(2-溴吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-43, 甲磺酸酯-1	A1
72		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 70	G

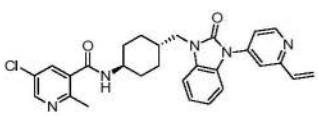
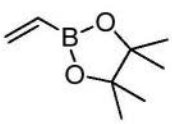
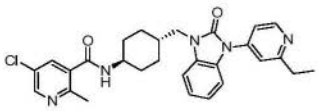
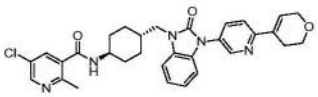
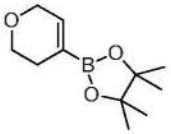
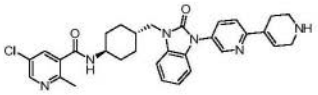
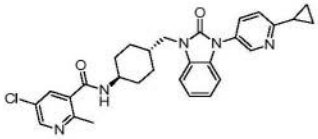
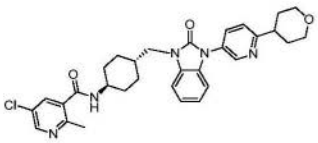
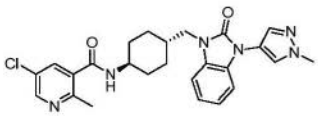
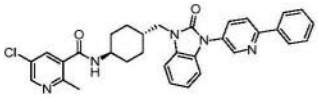
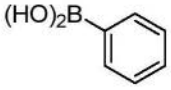
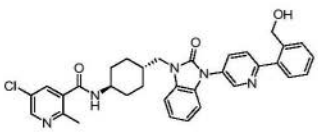
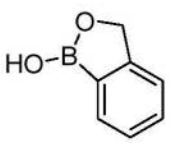
[4685] {表2-9}

[4686]

73		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-44, 甲磺酸酯-1	A1
74		5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
75		5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-46	H
76		5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例 74	H
77		N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-乙酰基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
78		N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
79		N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
80		5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-49, 甲磺酸酯-1	A1
81		5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-50, 甲磺酸酯-1	A1

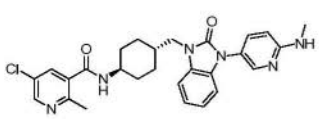
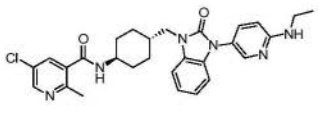
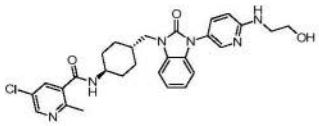
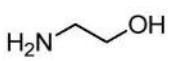
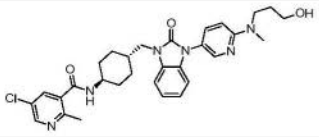
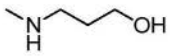
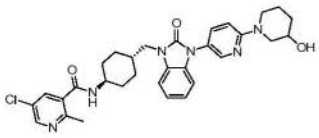
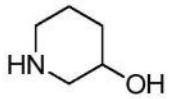
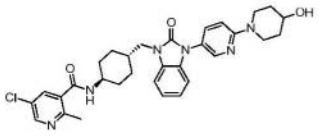
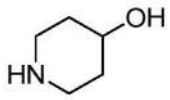
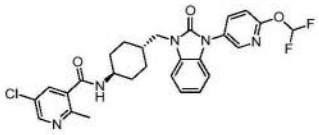
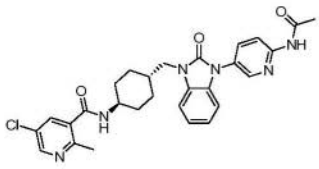
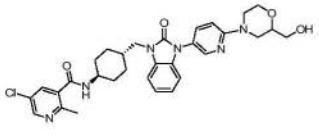
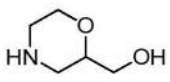
[4687] {表2-10}

[4688]

82		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-乙烯基吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例 71, 	F
83		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 82	G
84		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 66, 	F
85		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
86		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丙基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-51, 甲磺酸酯-1	A2
87		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-52, 甲磺酸酯-1	A2
88		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-53, 甲磺酸酯-1	A1
89		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-苯基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例 66, 	I
90		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 66, 	I

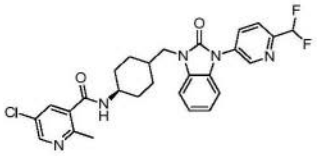
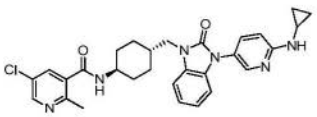
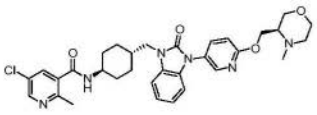
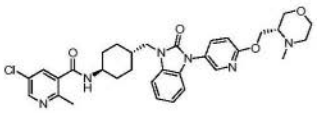
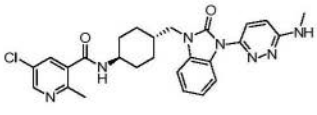
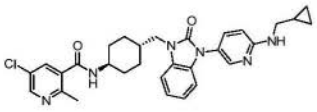
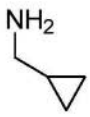
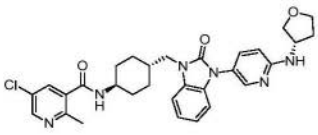
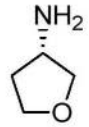
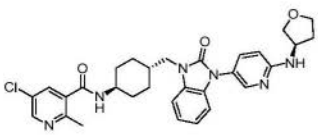
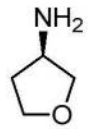
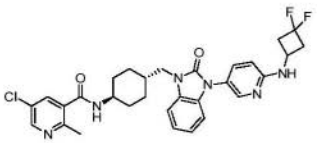
[4689] {表2-11}

[4690]

91		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-54, 甲胺盐酸盐	J
92		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 乙胺盐酸盐	J
93		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 66, 	K
94		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-羟丙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 66, 	K
95		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 66, 	K
96		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	实施例 66, 	K
97		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
98		N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
99		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(羟甲基)吗啉代)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 	L

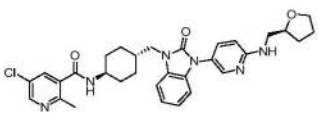
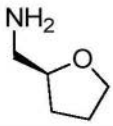
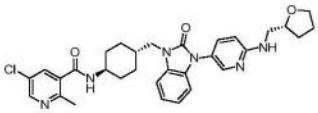
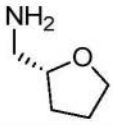
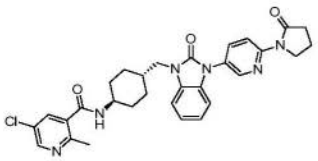
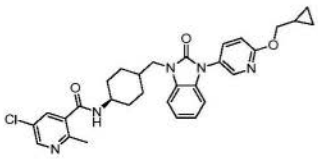
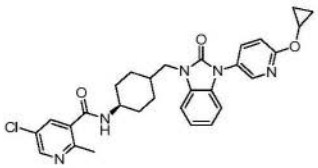
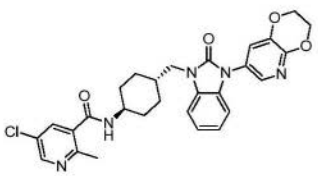
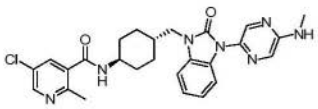
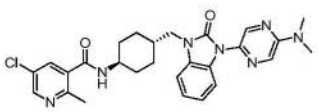
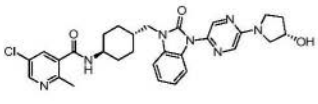
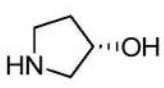
[4691] {表2-12}

[4692]

100		5-氯-N-（4-（（3-（6-（二氟甲基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	100
101		5-氯-N-（（1r,4r）-4-（（3-（6-（环丙基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
102		5-氯-2-甲基-N-（（1R,4r）-4-（（3-（6-（（（R）-4-甲基吗啉-3-基）甲氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
103		5-氯-2-甲基-N-（（1S,4r）-4-（（3-（6-（（（S）-4-甲基吗啉-3-基）甲氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
104		5-氯-2-甲基-N-（（1r,4r）-4-（（3-（6-（甲基氨基）哒嗪-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
105		5-氯-N-（（1r,4r）-4-（（3-（6-（（环丙基甲基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 	M
106		5-氯-2-甲基-N-（（1S,4r）-4-（（2-氧代-3-（6-（（（S）-四氢呋喃-3-基）氨基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-54, 	M
107		5-氯-2-甲基-N-（（1R,4r）-4-（（2-氧代-3-（6-（（（R）-四氢呋喃-3-基）氨基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-54, 	M
108		5-氯-N-（（1r,4r）-4-（（3-（6-（（3,3-二氟环丁基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 3,3-二氟环丁胺盐酸盐	M

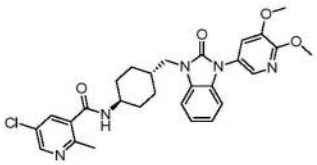
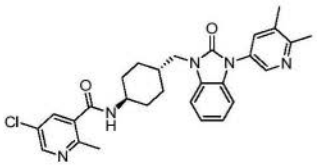
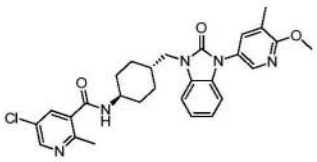
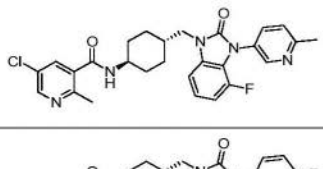
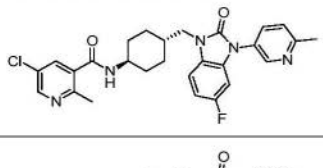
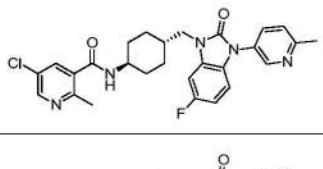
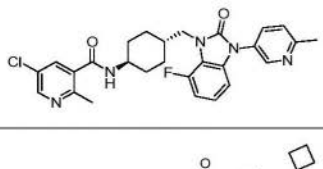
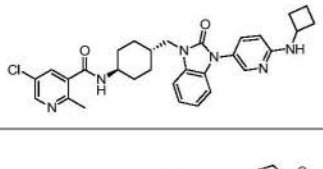
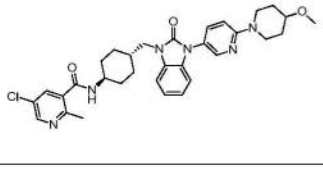
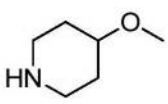
[4693] {表2-13}

[4694]

109		5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-54, 	M
110		5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-54, 	M
111		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
112		5-氯-N-(4-((3-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 环丙基甲醇	N
113		5-氯-N-(4-((3-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 环丙醇	N
114		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-56, 甲磺酸酯-1	A1
115		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-57, 甲胺盐酸盐	M
116		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-57, 二甲基胺盐酸盐	M
117		5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(5-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-57, 	M

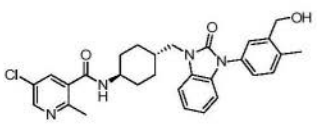
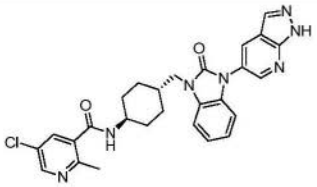
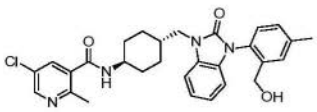
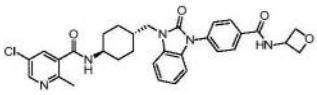
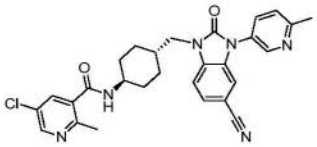
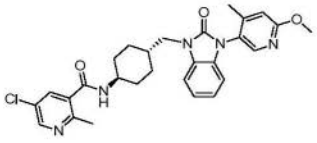
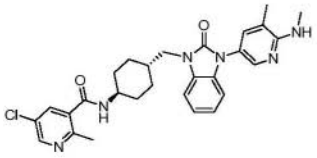
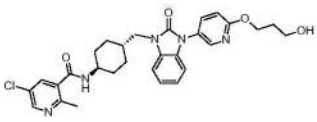
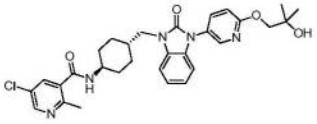
[4695] {表2-14}

[4696]

118		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-58, 甲磺酸酯-1	A2
119		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-59, 甲磺酸酯-1	A2
120		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-60, 甲磺酸酯-1	A2
121		5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-61, 甲磺酸酯-1	A2
122		5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-62, 甲磺酸酯-1	A2
123		5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-63, 甲磺酸酯-1	A2
124		5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-64, 甲磺酸酯-1	A2
125		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丁基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 环丁胺	L
126		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 	L

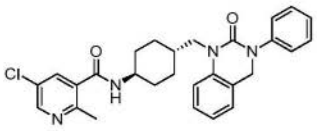
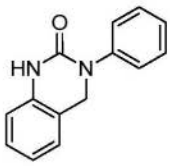
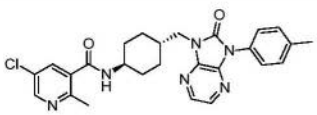
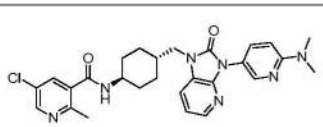
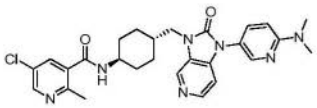
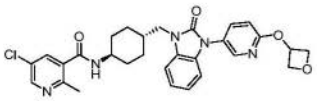
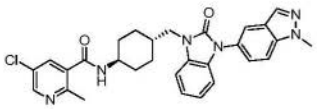
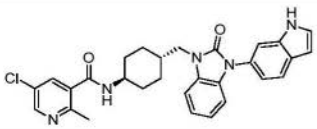
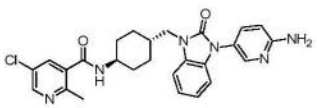
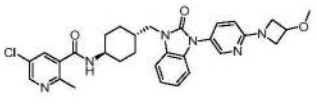
[4697] {表2-15}

[4698]

127		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-65	D
128		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
129		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-66	D
130		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
131		5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氰基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-67, 甲磺酸酯-1	A2
132		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-68, 甲磺酸酯-1	A2
133		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-69, 甲磺酸酯-1	A2
134		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
135		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	

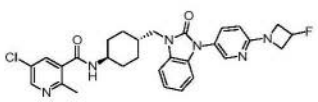
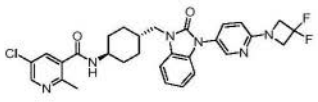
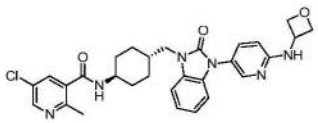
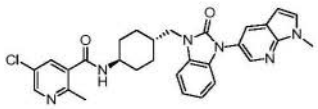
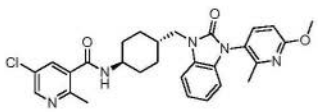
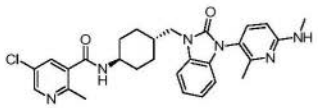
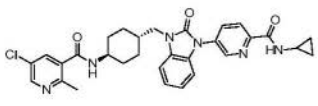
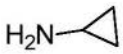
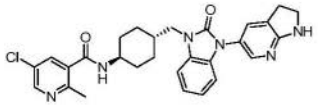
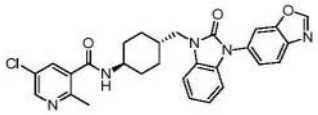
[4699] {表2-16}

[4700]

136		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	甲磺酸酯-1 	A1
137		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(对甲苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-70 甲磺酸酯-1	A1
138		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-71 甲磺酸酯-1	A1
139		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-72 甲磺酸酯-1	A1
140		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
141		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-73 甲磺酸酯-1	A2
142		N-((1r,4r)-4-((3-(1H-吲哚-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-74 甲磺酸酯-1	A2
143		N-((1r,4r)-4-((3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
144		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-75 甲磺酸酯-1	A2

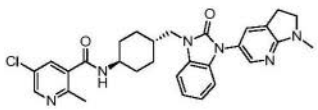
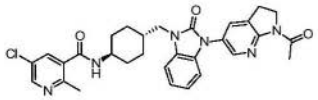
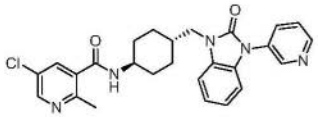
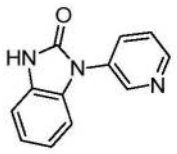
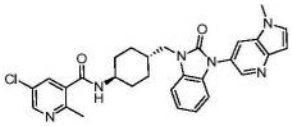
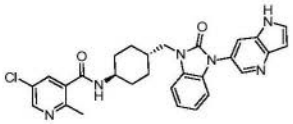
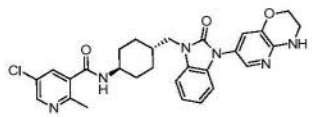
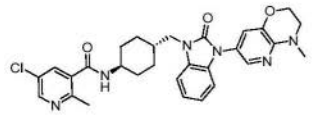
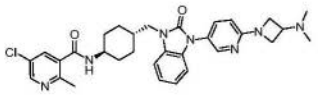
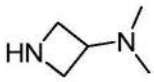
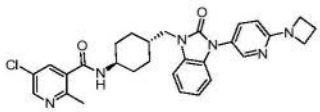
[4701] {表2-17}

[4702]

145		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-76 甲磺酸酯-1	A2
146		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-77 甲磺酸酯-1	A2
147		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-78 甲磺酸酯-1	A1
148		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-79 甲磺酸酯-1	A2
149		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
150		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
151		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-环丙基吡啶酰胺	中间体-36 	Q
152		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
153		N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-80 甲磺酸酯-1	A1

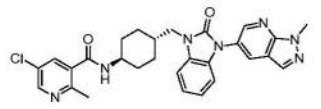
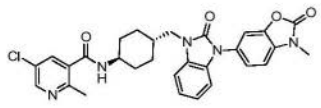
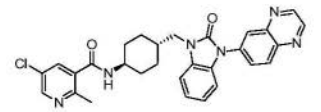
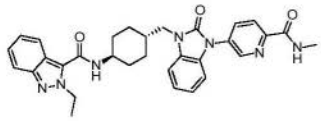
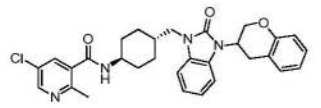
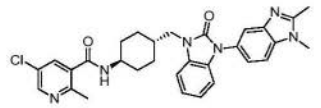
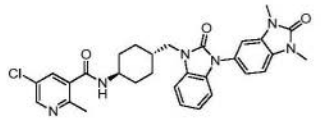
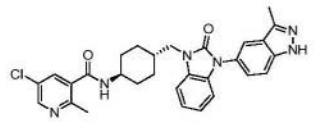
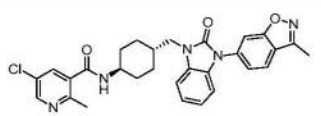
[4703] {表2-18}

[4704]

154		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
155		N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
156		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
157		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-81, 甲磺酸酯-1	A1
158		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-82, 甲磺酸酯-1	O
159		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
160		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例 159	H
161		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 	P
162		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 	P

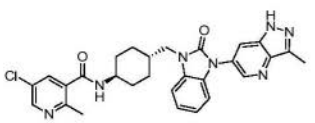
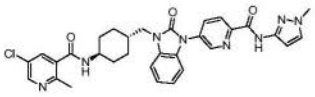
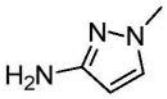
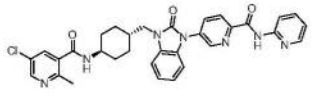
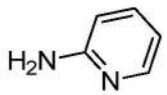
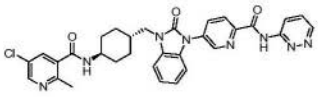
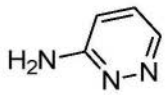
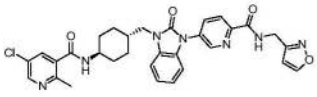
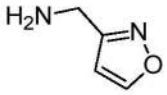
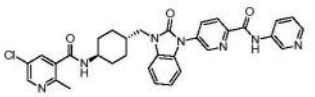
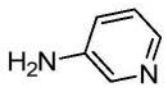
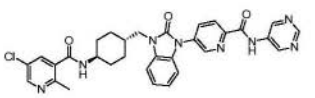
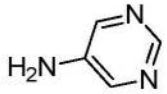
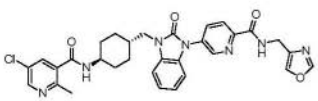
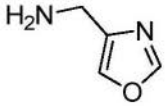
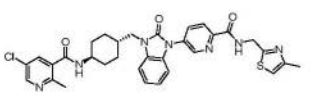
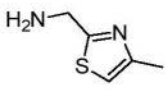
[4705] {表2-19}

[4706]

163		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-84, 甲磺酸酯-1	A1
164		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-85, 甲磺酸酯-1	A1
165		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-86, 甲磺酸酯-1	A1
166		2-乙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(甲基氨甲酰基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2H-吲唑-3-羧酰胺	中间体-87, 甲磺酸酯-2	A1
167		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(二氢苯并哌喃-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-88, 甲磺酸酯-1	A1
168		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1',2'-二甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-89, 甲磺酸酯-1	A1
169		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1',3'-二甲基-2,2'-二氧代-2',3'-二氢-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-90, 甲磺酸酯-1	A1
170		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-91, 甲磺酸酯-1	O
171		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-92, 甲磺酸酯-1	A1

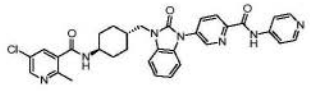
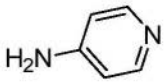
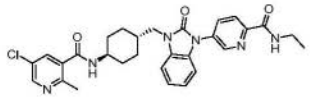
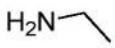
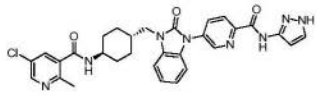
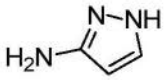
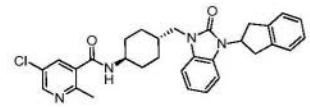
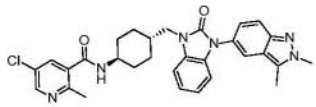
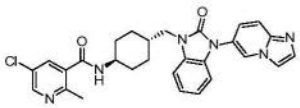
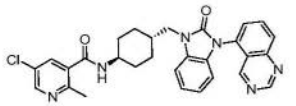
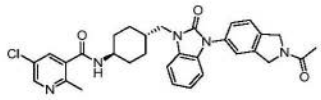
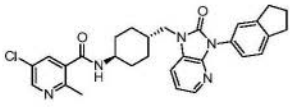
[4707] {表2-20}

[4708]

172		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
173		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
174		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
175		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(哒嗪-3-基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
176		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(异噁唑-3-基甲基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
177		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
178		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
179		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(噁唑-4-基甲基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
180		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)吡啶酰胺	中间体-36, 	Q

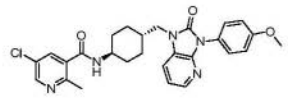
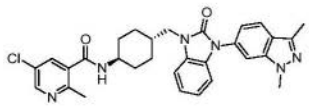
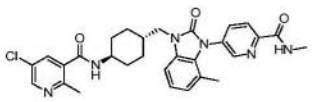
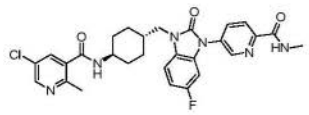
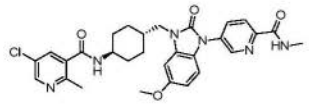
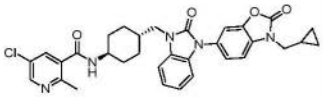
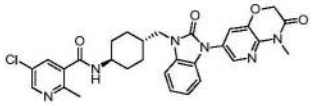
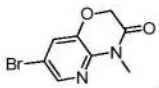
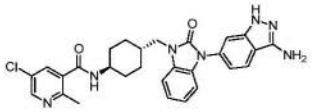
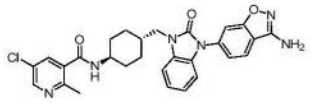
[4709] {表2-21}

[4710]

181		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-（吡啶-4-基）吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
182		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-乙基吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
183		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-（1H-吡唑-3-基）吡啶酰胺	中间体-36, 	Q
184		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2,3-二氢-1H-茚-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-94, 甲磺酸酯-1	A1
185		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2,3-二甲基-2H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-95, 甲磺酸酯-1	A1
186		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-96, 甲磺酸酯-1	A1
187		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（喹唑啉-5-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-97, 甲磺酸酯-1	A1
188		N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-乙酰基异吲哚啉-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
189		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2,3-二氢-1H-茚-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-98, 甲磺酸酯-1	A1

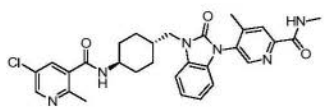
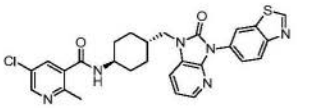
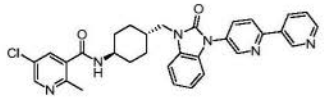
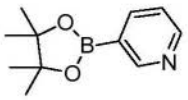
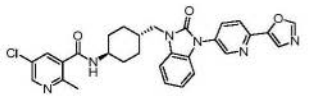
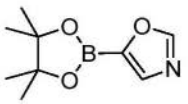
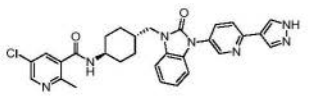
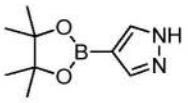
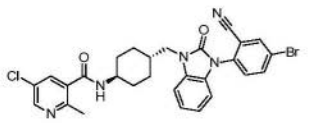
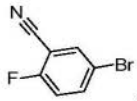
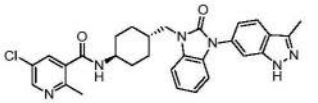
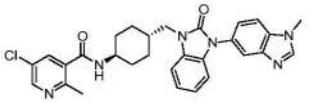
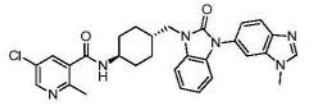
[4711] {表2-22}

[4712]

190		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-99, 甲磺酸酯-1	A1
191		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-100, 甲磺酸酯-1	A1
192		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-101, 甲磺酸酯-1	A1
193		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-102, 甲磺酸酯-1	A1
194		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-103, 甲磺酸酯-1	A1
195		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(环丙基甲基)-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-104, 实施例 9 的步骤-2	R
196		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 , 实施例 9 的步骤-2	R
197		N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
198		N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	

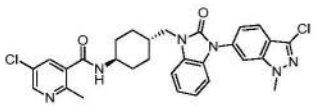
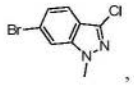
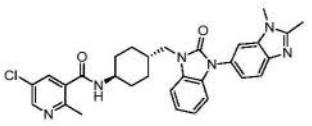
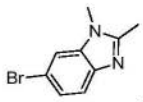
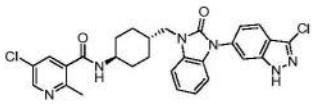
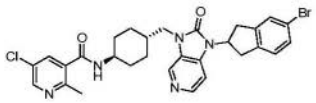
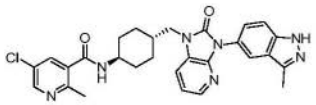
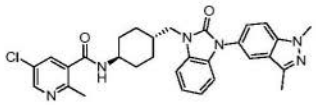
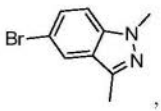
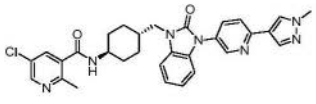
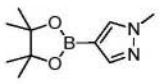
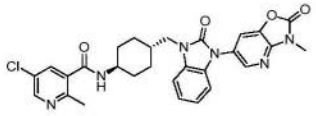
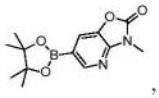
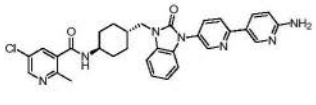
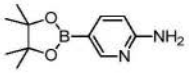
[4713] {表2-23}

[4714]

199		5-（3-（（（1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N,4-二甲基吡啶酰胺	中间体-105，甲磺酸酯-1	A1
200		N-（（1r,4r）-4-（（3-（苯并[d]噻唑-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-106，甲磺酸酯-1	A1
201		N-（（1r,4r）-4-（（3-（[2,3'-联吡啶]-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	实施例 66，	I
202		5-氯-2-甲基-N-（（1r,4r）-4-（（3-（6-（噁唑-5-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	实施例 66，	I
203		N-（（1r,4r）-4-（（3-（6-（1H-吡唑-4-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	实施例 66，	I
204		N-（（1r,4r）-4-（（3-（4-溴-2-氰基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
205		5-氯-2-甲基-N-（（1r,4r）-4-（（3-（3-甲基-1H-吲唑-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-107，甲磺酸酯-1	O
206		5-氯-2-甲基-N-（（1r,4r）-4-（（1'-甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3（2H）-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-108，甲磺酸酯-1	A1
207		5-氯-2-甲基-N-（（1r,4r）-4-（（3'-甲基-2-氧代-3'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3（2H）-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-109，甲磺酸酯-1	A1

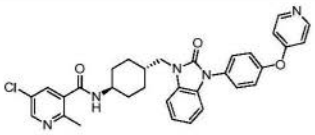
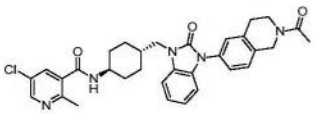
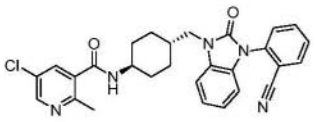
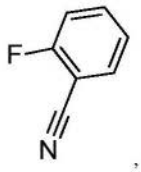
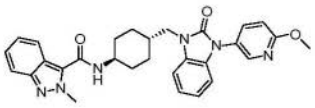
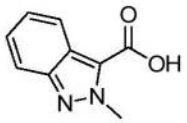
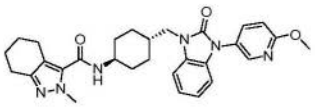
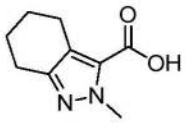
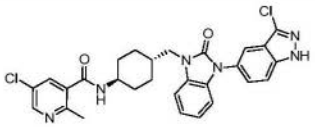
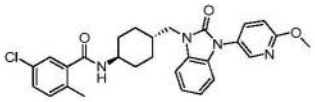
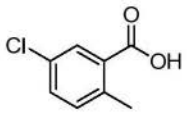
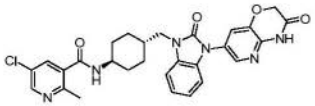
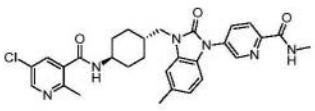
[4715] {表2-24}

[4716]

208		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
209		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2',3'-二甲基-2-氧代-3'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
210		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
211		N-((1r,4r)-4-((1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-110, 甲磺酸酯-1	A1
212		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-111, 甲磺酸酯-1	S
213		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
214		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例 66, 	I
215		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	T
216		N-((1r,4r)-4-((3-(6'-氨基-[2,3'-联吡啶]-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	实施例 66, 	I

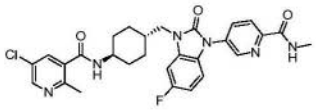
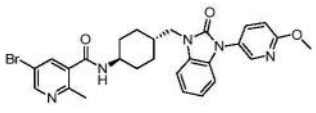
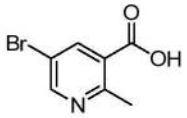
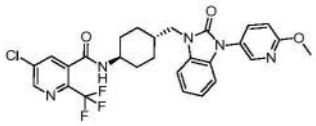
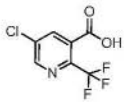
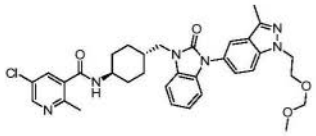
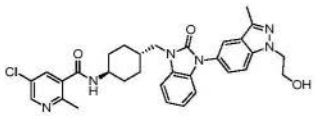
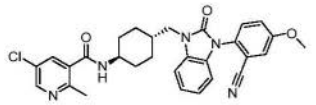
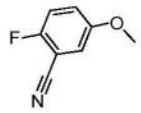
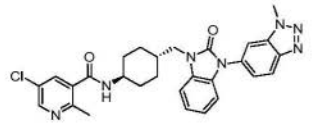
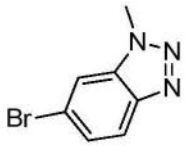
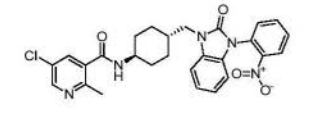
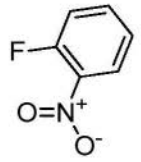
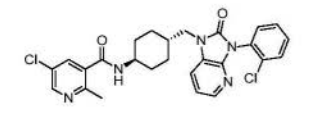
[4717] {表2-25}

[4718]

217		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-112, 甲磺酸酯-1	A1
218		N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
219		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 , 实施例 9 的步骤-2	U
220		N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基-2H-吲唑-3-羧酰胺	中间体-113, 	Q
221		N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-3-羧酰胺	中间体-113, 	Q
222		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
223		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基苯甲酰胺	中间体-113, 	Q
224		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
225		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-114, 甲磺酸酯-1	A1

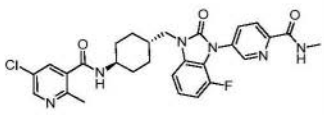
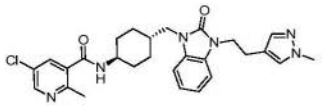
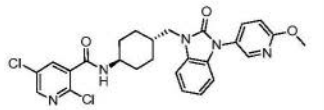
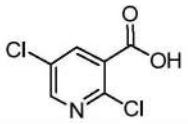
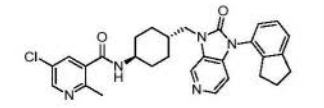
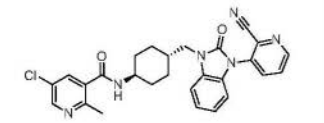
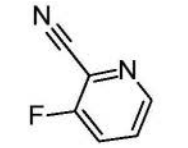
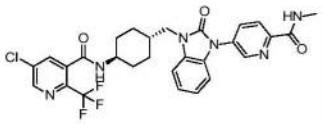
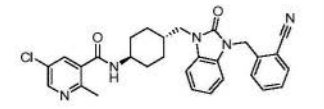
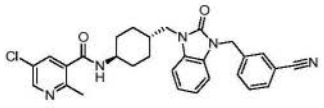
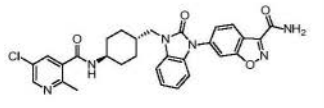
[4719] {表2-26}

[4720]

226		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-115，甲磺酸酯-1	A1
227		5-溴-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-113，	Q
228		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-113，	Q
229		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（1-（2-（甲氧基甲氧基）乙基）-3-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-116，甲磺酸酯-1	A1
230		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（1-（2-羟乙基）-3-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
231		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-氰基-4-甲氧基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
232		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(3-（1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
233		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-硝基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
234		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-氯苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-117，甲磺酸酯-1	A1

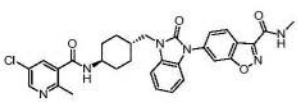
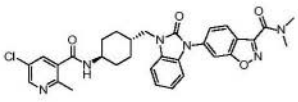
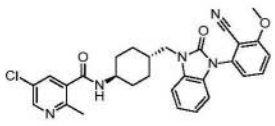
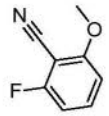
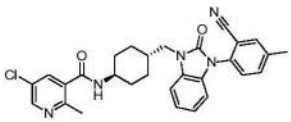
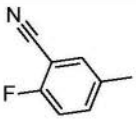
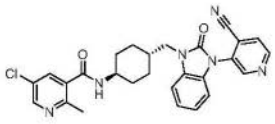
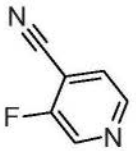
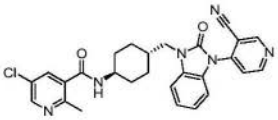
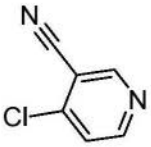
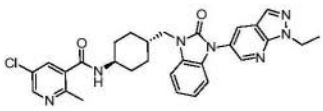
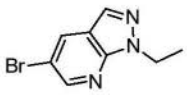
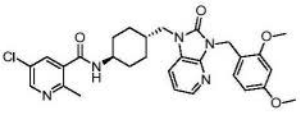
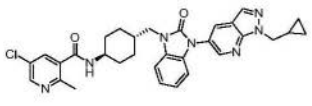
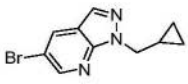
[4721] {表2-27}

[4722]

235		5-（3-（（（1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-118，甲磺酸酯-1	A1
236		5-氯-2-甲基-N-（（1r,4r）-4-（（3-（2-（1-甲基-1H-吡唑-4-基）乙基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-119，甲磺酸酯-1	A1
237		2,5-二氯-N-（（1r,4r）-4-（（3-（6-甲氧基吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-113，	Q
238		5-氯-N-（（1r,4r）-4-（（1-（2,3-二氢-1H-茚-4-基）-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3（2H）-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-120，甲磺酸酯-1	A1
239		5-氯-N-（（1r,4r）-4-（（3-（2-氰基吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
240		5-（3-（（（1r,4r）-4-（5-氯-2-（三氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121，	Q
241		5-氯-N-（（1r,4r）-4-（（3-（2-氰基苄基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
242		5-氯-N-（（1r,4r）-4-（（3-（3-氰基苄基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
243		6-（3-（（（1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺	参考实施例合成部分	

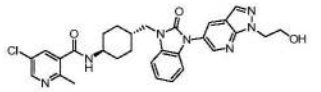
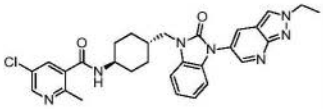
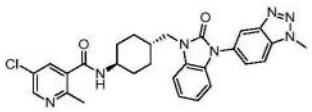
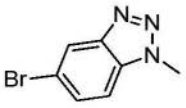
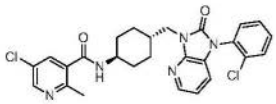
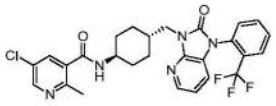
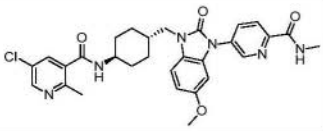
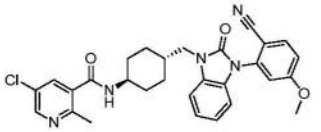
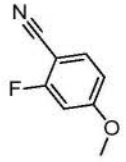
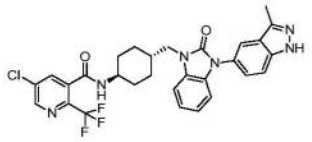
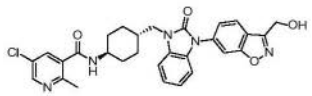
[4723] {表2-28}

[4724]

244		6-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺	参考实施例合成部分	
245		6-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N,N-二甲基苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺	参考实施例合成部分	
246		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（2-氰基-3-甲氧基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
247		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（2-氰基-4-甲基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
248		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（4-氰基吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
249		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（3-氰基吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
250		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（1-乙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
251		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（2,4-二甲氧基苄基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-122，甲磺酸酯-1	A1
252		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（1-（环丙基甲基）-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R

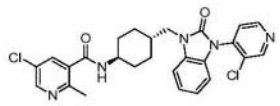
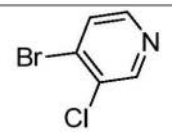
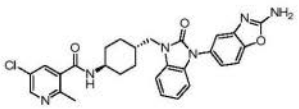
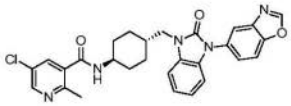
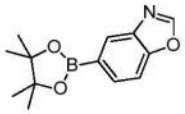
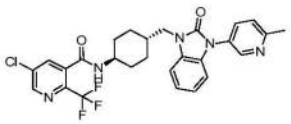
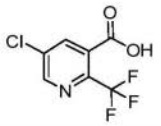
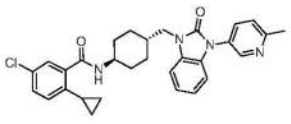
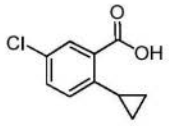
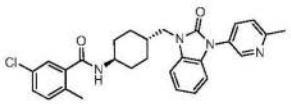
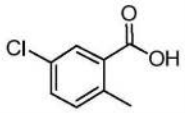
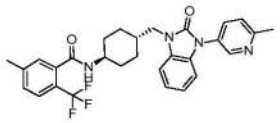
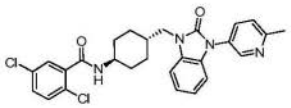
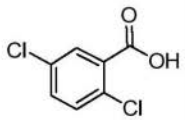
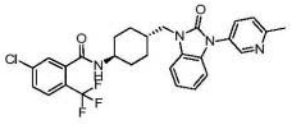
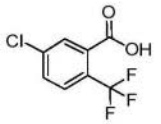
[4725] {表2-29}

[4726]

253		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
254		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-123, 实施例 9 的步骤-2	R
255		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
256		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-124, 甲磺酸酯-1	A1
257		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-125, 甲磺酸酯-1	A1
258		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-126, 甲磺酸酯-1	A1
259		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U
260		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
261		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(羟甲基)苯并[d]异噁唑-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	

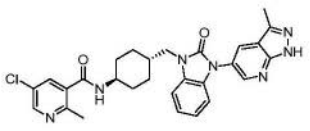
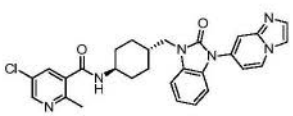
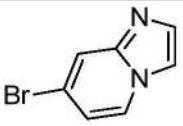
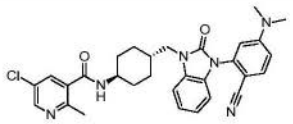
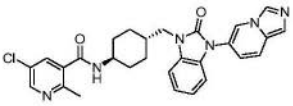
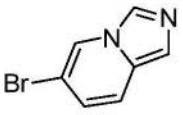
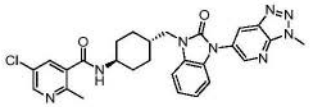
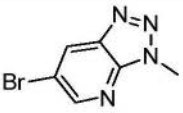
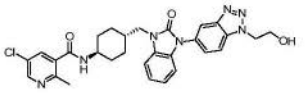
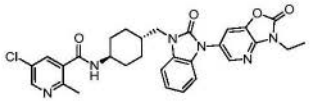
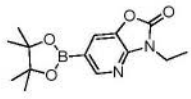
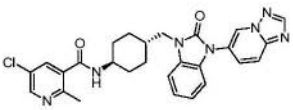
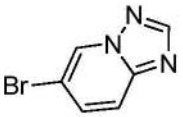
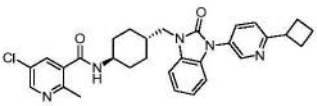
[4727] {表2-30}

[4728]

262		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例9的步骤-2	R
263		N-((1r,4r)-4-((3-(2-氨基苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
264		N-((1r,4r)-4-((3-(苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例9的步骤-2	T
265		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-127, 	Q
266		5-氯-2-环丙基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺	中间体-127, 	Q
267		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺	中间体-127, 	Q
268		5-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	中间体-127, 	Q
269		2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺	中间体-127, 	Q
270		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	中间体-127, 	Q

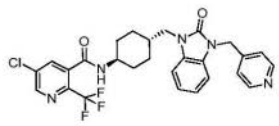
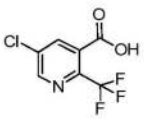
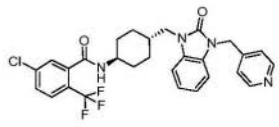
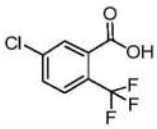
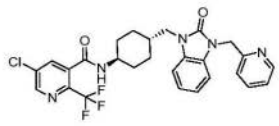
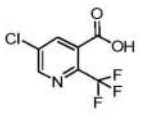
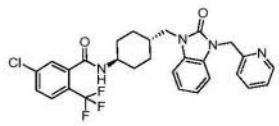
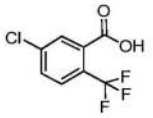
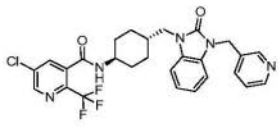
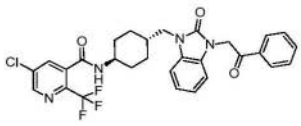
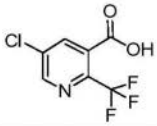
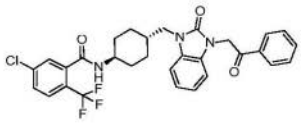
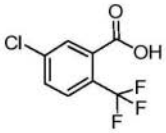
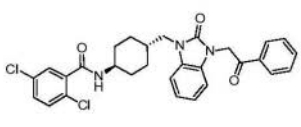
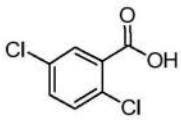
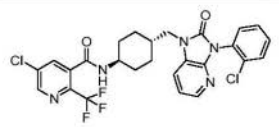
[4729] {表2-31}

[4730]

271		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
272		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
273		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
274		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
275		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
276		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-羟乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
277		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	T
278		N-((1r,4r)-4-((3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
279		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-环丁基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	

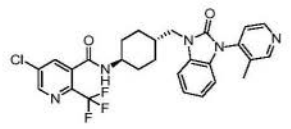
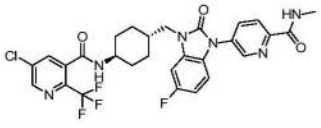
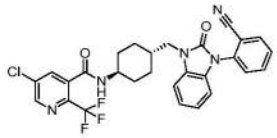
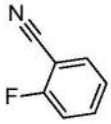
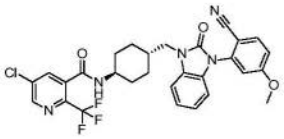
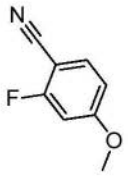
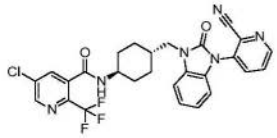
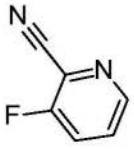
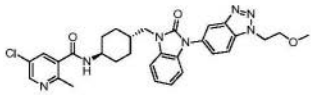
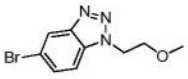
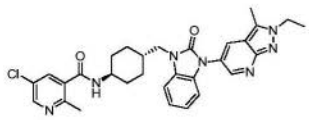
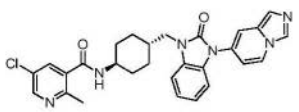
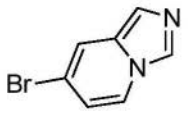
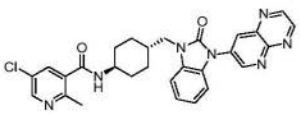
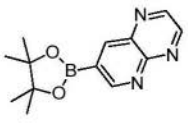
[4731] {表2-32}

[4732]

280		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-128, 	Q
281		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	中间体-128, 	Q
282		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-129, 	Q
283		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	中间体-129, 	Q
284		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-130, 	Q
285		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-131, 	Q
286		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	中间体-131, 	Q
287		2,5-二氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-氧代-2-苯基乙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)苯甲酰胺	中间体-131, 	Q
288		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-117, 甲磺酸酯-3	A1

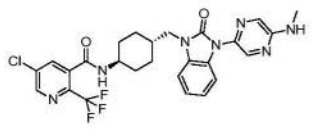
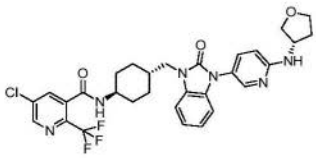
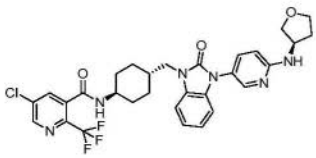
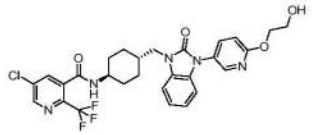
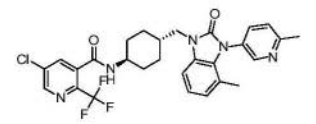
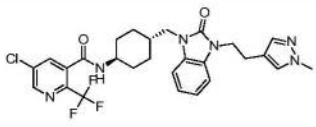
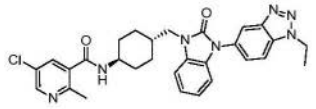
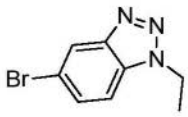
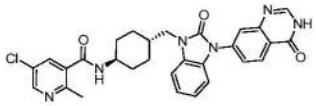
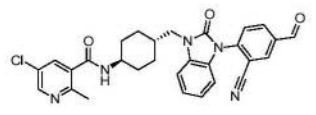
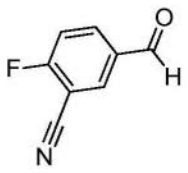
[4733] {表2-33}

[4734]

289		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-25, 甲磺酸酯-3	A1
290		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-115, 甲磺酸酯-3	A1
291		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	 中间体-132	U
292		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	 中间体-132	U
293		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	 中间体-132	U
294		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
295		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基-3-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-133, 实施例 9 的步骤-2	R
296		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
297		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(吡啶并[2,3-b]吡嗪-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	T

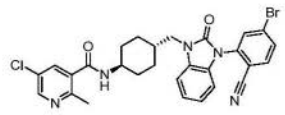
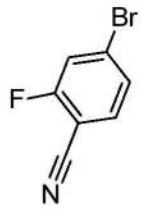
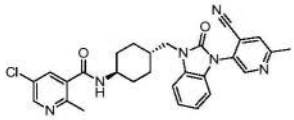
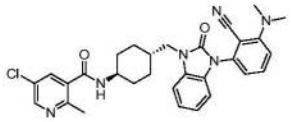
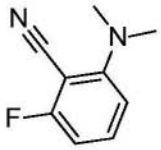
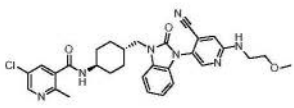
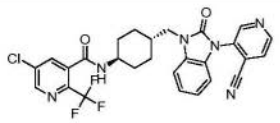
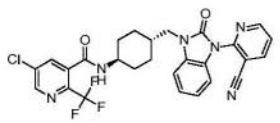
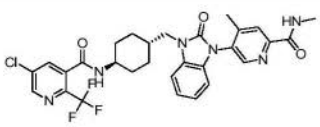
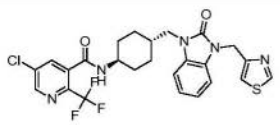
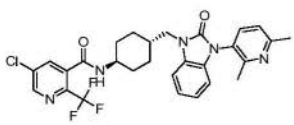
[4735] {表2-34}

[4736]

298		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-134, 甲磺酸酯-3	A1
299		5-氯-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-135, 甲磺酸酯-3	A1
300		5-氯-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-136, 甲磺酸酯-3	A1
301		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
302		5-氯-N-((1r,4r)-4-((4-甲基-3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-31, 甲磺酸酯-3	A1
303		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-119, 甲磺酸酯-3	A1
304		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-乙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
305		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
306		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-甲酰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	U

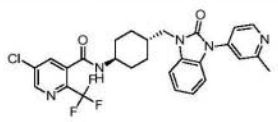
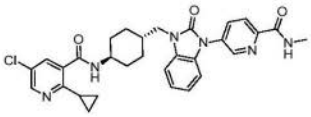
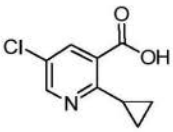
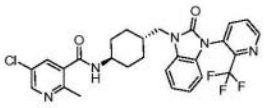
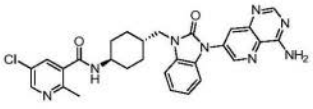
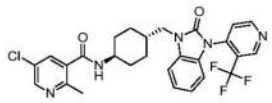
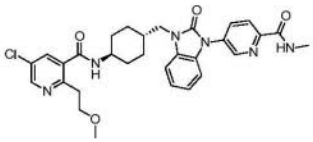
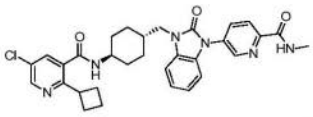
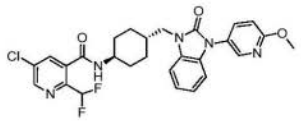
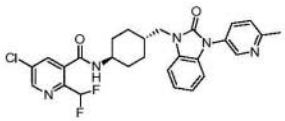
[4737] {表2-35}

[4738]

307		N-((1r,4r)-4-((3-(5-溴-2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例9的步骤-2	U
308		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
309		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-3-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例9的步骤-2	U
310		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基-6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
311		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-137, 甲磺酸酯-3	A1
312		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-138, 甲磺酸酯-3	A1
313		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶酰胺	中间体-105, 甲磺酸酯-3	A1
314		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(噻唑-4-基甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-139, 甲磺酸酯-3	A1
315		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-14, 甲磺酸酯-3	A1

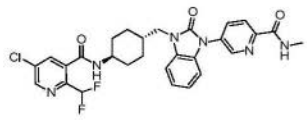
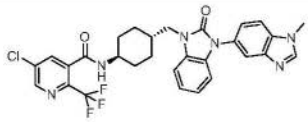
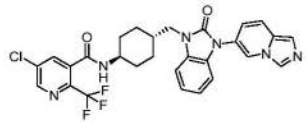
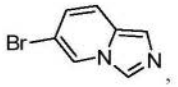
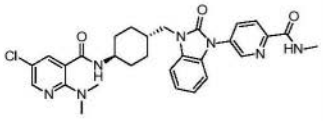
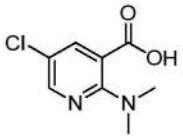
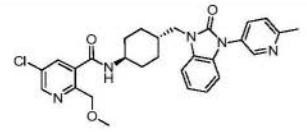
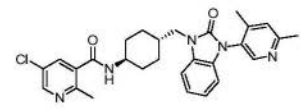
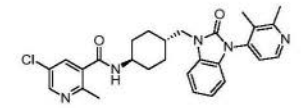
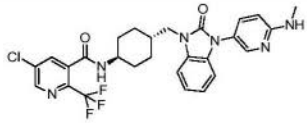
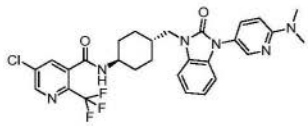
[4739] {表2-36}

[4740]

316		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-30, 甲磺酸酯-3	A1
317		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-环丙基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	B
318		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-140, 甲磺酸酯-1	A1
319		N-((1r,4r)-4-((3-(4-氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
320		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 , 实施例 9 的步骤-2	U
321		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(2-甲氧基乙基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 中间体-141	B
322		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-环丁基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 中间体-142	B
323		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-113, 	Q
324		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-127, 	Q

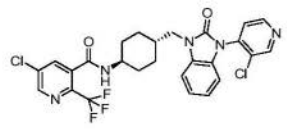
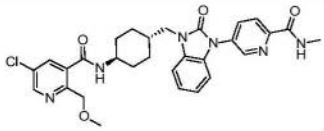
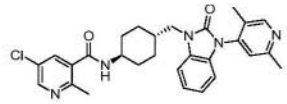
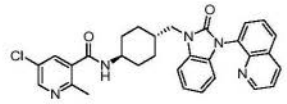
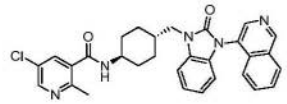
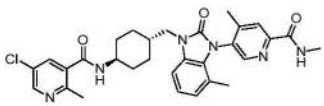
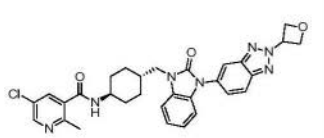
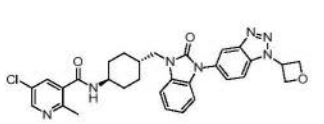
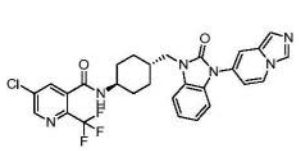
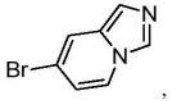
[4741] {表2-37}

[4742]

325		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	Q
326		5-氯-N-((1r,4r）-4-((1'-甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3(2H)-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-108, 甲磺酸酯-3	A1
327		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	 中间体-132	R
328		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二甲基氨基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	B
329		5-氯-2-（甲氧基甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（6-甲基吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-127, 中间体-143	Q
330		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-144, 甲磺酸酯-1	A1
331		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-145, 甲磺酸酯-1	A1
332		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（6-（甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-146, 甲磺酸酯-3	A1
333		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（6-（二甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-26, 甲磺酸酯-3	A1

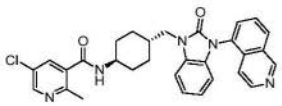
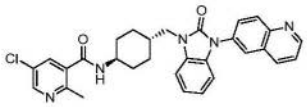
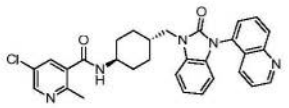
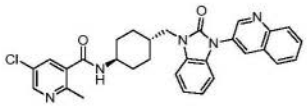
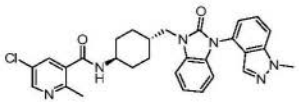
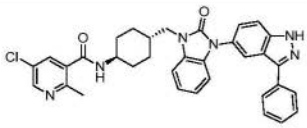
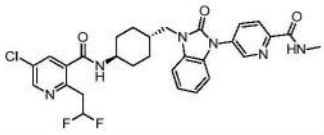
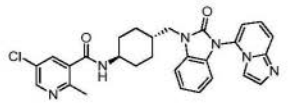
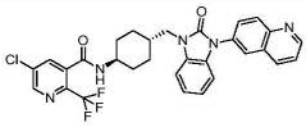
[4743] {表2-38}

[4744]

334		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-147, 甲磺酸酯-3	A1
335		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(甲氧基甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 中间体-143	Q
336		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-148, 甲磺酸酯-1	A1
337		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-149, 甲磺酸酯-1	A1
338		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-150, 甲磺酸酯-1	A1
339		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N,4-二甲基吡啶酰胺	中间体-151, 甲磺酸酯-1	A1
340		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(氧杂环丁烷-3-基)-2H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-152, 实施例 9 的步骤-2	T
341		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-153, 实施例 9 的步骤-2	T
342		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	 中间体-132	R

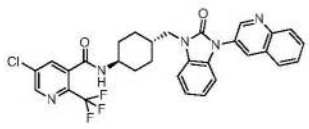
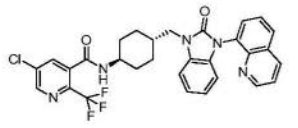
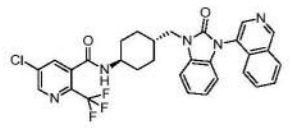
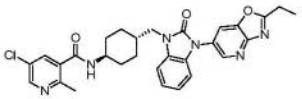
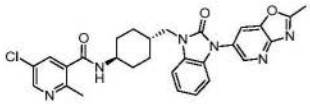
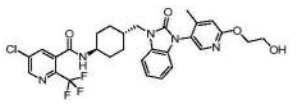
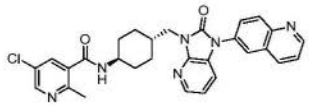
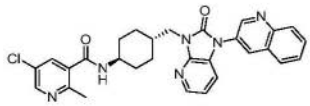
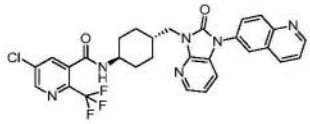
[4745] {表2-39}

[4746]

343		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-154, 甲磺酸酯-1	A1
344		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-155, 甲磺酸酯-1	A1
345		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-156, 甲磺酸酯-1	A1
346		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-157, 甲磺酸酯-1	A1
347		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-158, 甲磺酸酯-1	A1
348		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(3-苯基-1H-吲唑-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
349		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(2,2-二氟乙基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-159, 中间体-121	B
350		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-160, 甲磺酸酯-1	A1
351		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-155, 甲磺酸酯-3	A1

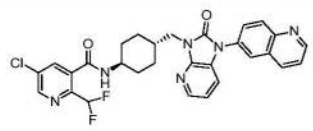
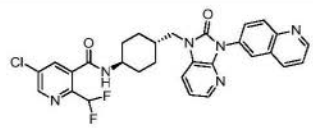
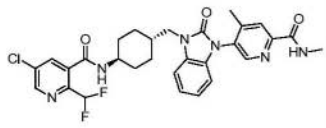
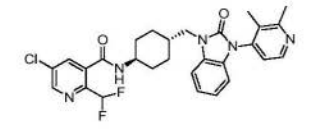
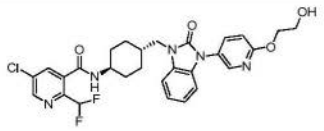
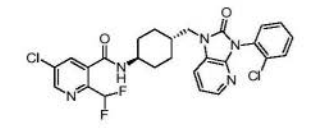
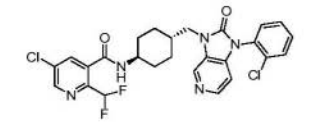
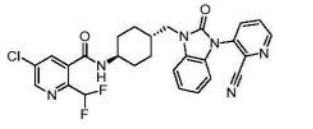
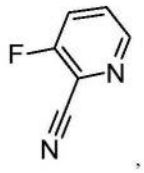
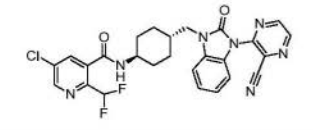
[4747] {表2-40}

[4748]

352		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-157，甲磺酸酯-3	A1
353		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-8-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-149，甲磺酸酯-3	A1
354		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-150，甲磺酸酯-3	A1
355		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-乙基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
356		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基噁唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
357		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
358		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-161，甲磺酸酯-1	A1
359		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-3-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-162，甲磺酸酯-1	A1
360		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-(喹啉-6-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-161，甲磺酸酯-3	A1

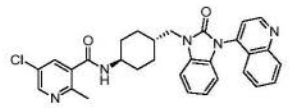
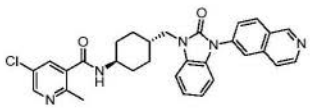
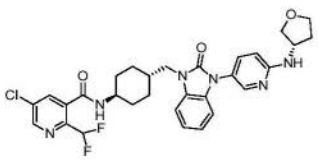
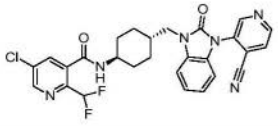
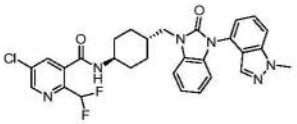
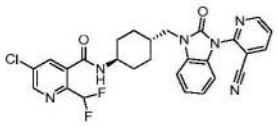
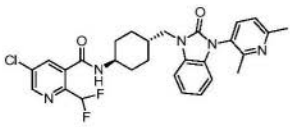
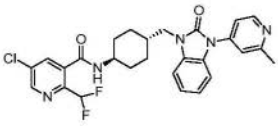
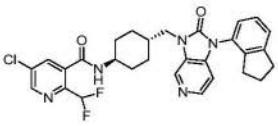
[4749] {表2-41}

[4750]

361		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-1-（喹啉-6-基）-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3（2H）-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-161，甲磺酸酯-4	A1
362		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-（喹啉-6-基）-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-163，甲磺酸酯-4	A1
363		5-（3-(((1r,4r)-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N,4-二甲基吡啶酰胺	中间体-105，甲磺酸酯-4	A1
364		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-145，甲磺酸酯-4	A1
365		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
366		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-（2-氯苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-117，甲磺酸酯-4	A1
367		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-（2-氯苯基）-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3（2H）-基）甲基）环己基）-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-164，甲磺酸酯-4	A1
368		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-（2-氰基吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（二氟甲基）烟酰胺	 中间体-165	U
369		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-（3-氰基吡嗪-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（二氟甲基）烟酰胺	参考实施例合成部分	

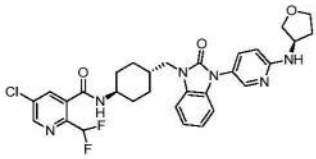
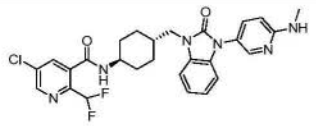
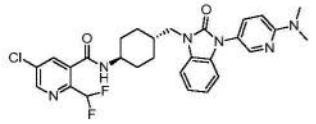
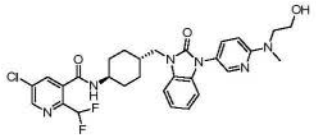
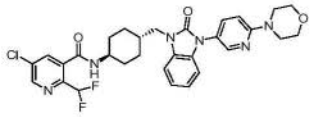
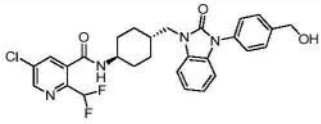
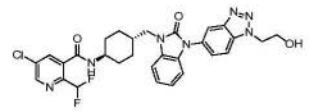
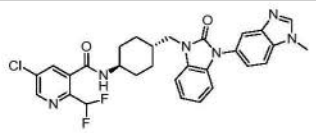
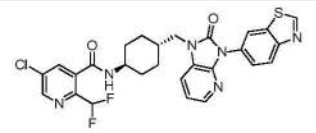
[4751] {表2-42}

[4752]

370		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹啉-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-166, 甲磺酸酯-1	A1
371		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(异喹啉-6-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-167, 甲磺酸酯-1	A1
372		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-135, 甲磺酸酯-4	A1
373		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-137, 甲磺酸酯-4	A1
374		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-158, 甲磺酸酯-4	A1
375		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氰基吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-138, 甲磺酸酯-4	A1
376		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-14, 甲磺酸酯-4	A1
377		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-30, 甲磺酸酯-4	A1
378		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-120, 甲磺酸酯-4	A1

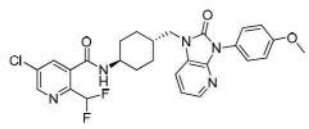
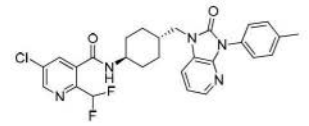
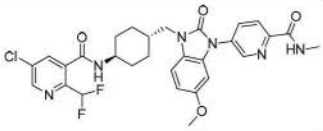
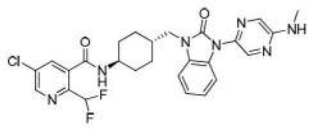
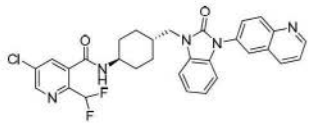
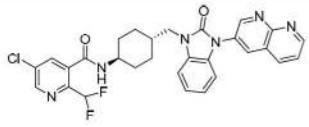
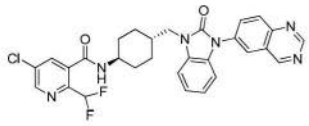
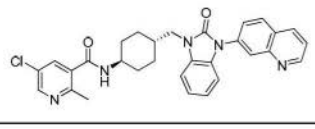
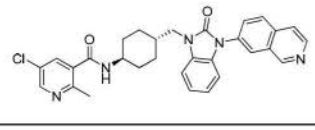
[4753] {表2-43}

[4754]

379		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1R,4r）-4-（(2-氧代-3-（6-（((R）-四氢呋喃-3-基）氨基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-136，甲磺酸酯-4	A1
380		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-146，甲磺酸酯-4	A1
381		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（二甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-26，甲磺酸酯-4	A1
382		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（(2-羟乙基）（甲基）氨基）吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-37，甲磺酸酯-4	A1
383		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-吗啉代吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-28，甲磺酸酯-4	A1
384		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-（羟甲基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-168，甲磺酸酯-4	A1
385		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（1-（2-羟乙基）-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
386		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(1'-甲基-2-氧代-1'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3（2H）-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-108，甲磺酸酯-4	A1
387		N-（(1r,4r）-4-（(3-（苯并[d]噻唑-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-106，甲磺酸酯-4	A1

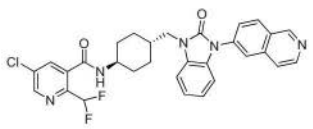
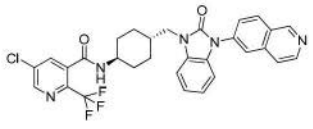
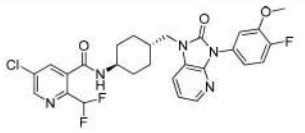
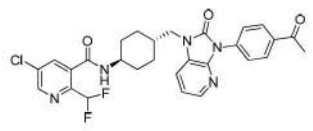
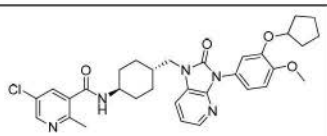
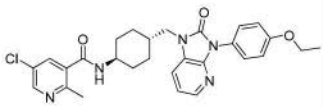
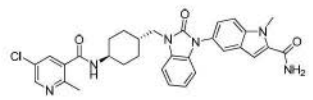
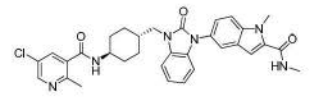
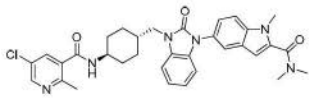
[4755] {表2-44}

[4756]

388		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-99，甲磺酸酯-4	A1
389		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r)-4-((2-氧代-3-（对甲苯基）-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-169，甲磺酸酯-4	A1
390		5-（3-（((1r,4r)-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-6-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-126，甲磺酸酯-4	A1
391		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r)-4-((3-（5-（甲基氨基）吡嗪-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-134，甲磺酸酯-4	A1
392		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r)-4-((2-氧代-3-（喹啉-6-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-155，甲磺酸酯-4	A1
393		N-（(1r,4r)-4-((3-（1,8-萘啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-170，甲磺酸酯-4	A1
394		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r)-4-((2-氧代-3-（喹唑啉-6-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-171，甲磺酸酯-4	A1
395		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r)-4-((2-氧代-3-（喹啉-7-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-172，甲磺酸酯-1	A1
396		5-氯-N-（(1r,4r)-4-((3-（异喹啉-7-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-173，甲磺酸酯-1	A1

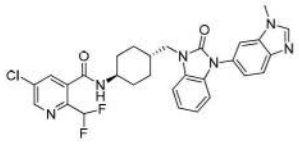
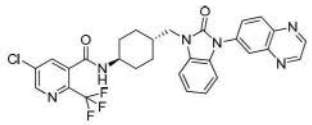
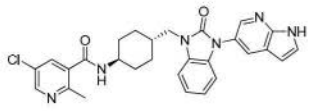
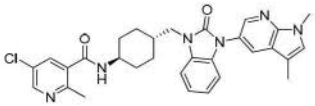
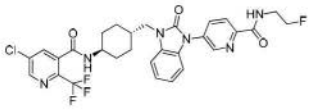
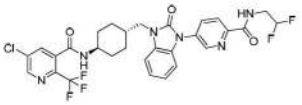
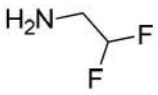
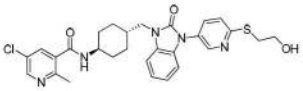
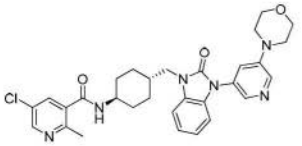
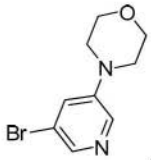
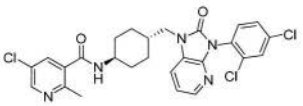
[4757] {表2-45}

[4758]

397		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（异喹啉-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-167，甲磺酸酯-4	A1
398		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（异喹啉-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-167，甲磺酸酯-3	A1
399		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-氟-3-甲氧基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-174，甲磺酸酯-4	A1
400		N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-乙酰基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-175，甲磺酸酯-4	A1
401		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（环戊氧基）-4-甲氧基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-176，甲磺酸酯-1	A1
402		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-乙氧基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-177，甲磺酸酯-1	A1
403		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-1-甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺	中间体-178，NH_3	Q
404		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N,1-二甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺	中间体-178，$MeNH_2$	Q
405		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-甲基烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N,N,1-三甲基-1H-吲哚-2-羧酰胺	中间体-178，Me_2NH	Q

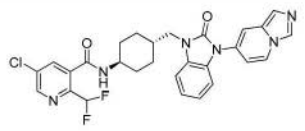
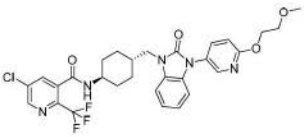
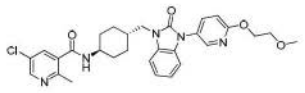
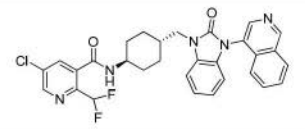
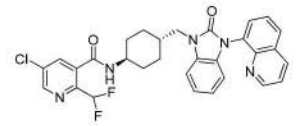
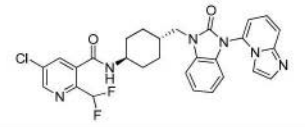
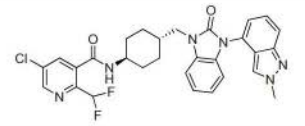
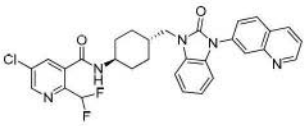
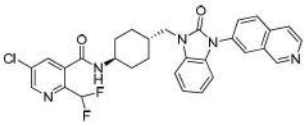
[4759] {表2-46}

[4760]

406		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3'-甲基-2-氧代-3'H-[1,5'-联苯并[d]咪唑]-3（2H）-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-109，甲磺酸酯-4	A1
407		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（喹喔啉-6-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-179，甲磺酸酯-3	A1
408		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分 方法 V	
409		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-213，甲磺酸酯-1	A1
410		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（三氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-（2-氟乙基）吡啶酰胺	中间体-180，	Q
411		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（三氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-（2,2-二氟乙基）吡啶酰胺	中间体-180，	Q
412		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（(2-羟乙基）硫基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
413		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-吗啉代吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
414		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2,4-二氯苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-181，甲磺酸酯-1	A1

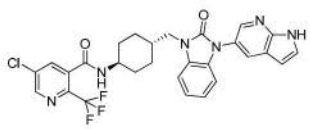
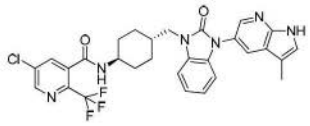
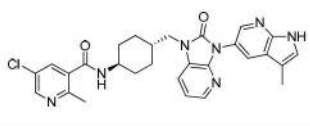
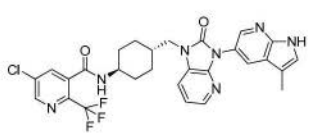
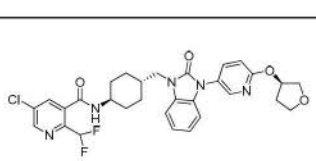
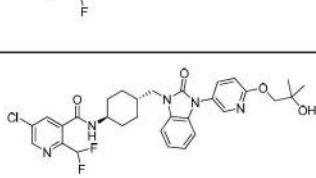
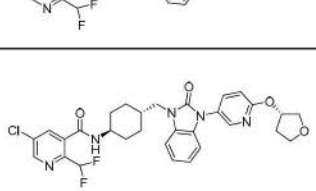
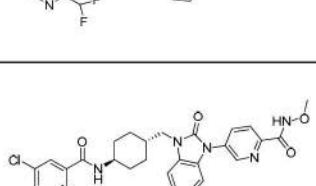
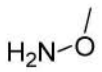
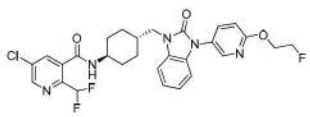
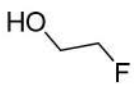
[4761] {表2-47}

[4762]

415		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((3-（咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-182，甲磺酸酯-4	A1
416		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（6-（2-甲氧基乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-183，甲磺酸酯-3	A1
417		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（6-（2-甲氧基乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-183，甲磺酸酯-1	A1
418		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（异喹啉-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-150，甲磺酸酯-4	A1
419		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((2-氧代-3-（喹啉-8-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-149，甲磺酸酯-4	A1
420		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-160，甲磺酸酯-4	A1
421		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（2-甲基-2H-吲唑-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-184，甲磺酸酯-4	A1
422		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((2-氧代-3-（喹啉-7-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-172，甲磺酸酯-4	A1
423		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（异喹啉-7-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-173，甲磺酸酯-4	A1

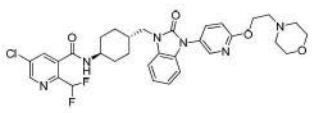
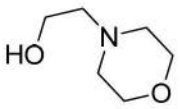
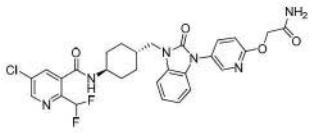
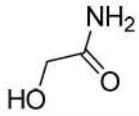
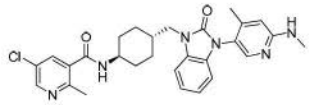
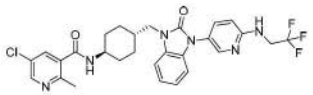
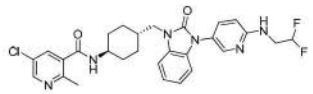
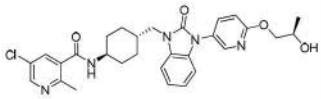
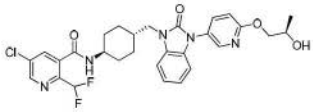
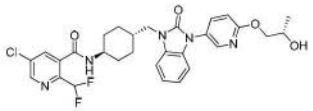
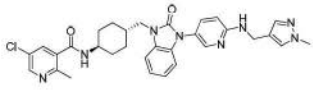
[4763] {表2-48}

[4764]

424		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-185, 甲磺酸酯-3	V
425		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-186, 甲磺酸酯-3	V
426		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-187, 甲磺酸酯-1	V
427		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-187 甲磺酸酯-3	V
428		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-188, 甲磺酸酯-4	A1
429		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-189, 甲磺酸酯-4	A1
430		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(((S)-四氢呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-190, 甲磺酸酯-4	A1
431		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲氧基吡啶酰胺	中间体-180, 	Q
432		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-氟乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-191, 	W

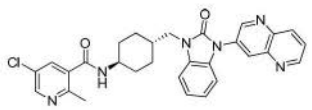
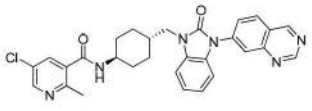
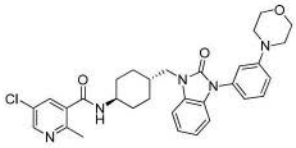
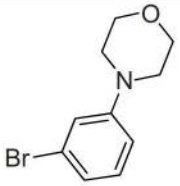
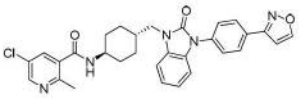
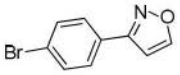
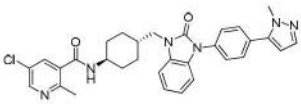
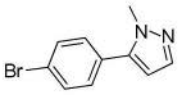
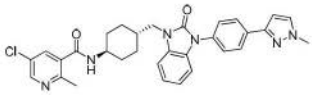
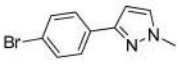
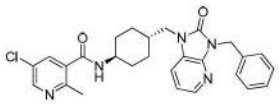
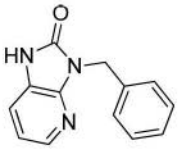
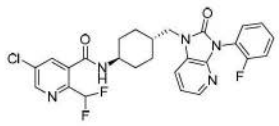
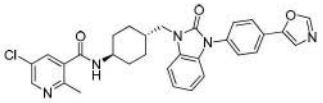
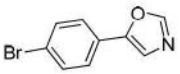
[4765] {表2-49}

[4766]

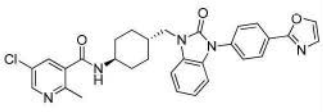
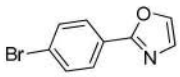
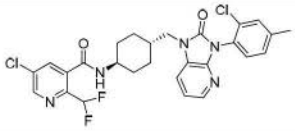
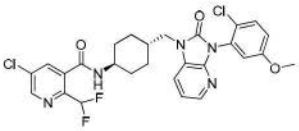
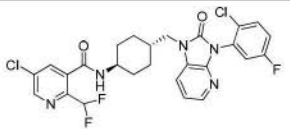
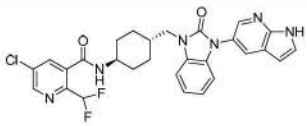
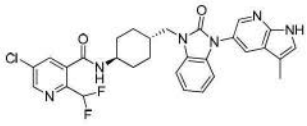
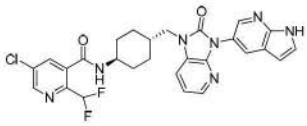
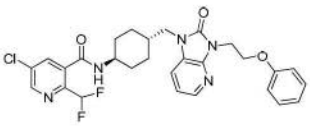
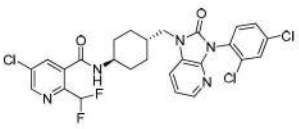
433		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-吗啉代乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-191, 	W
434		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-氨基-2-氧代乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-191, 	W
435		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-（甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-192, 	J
436		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基）氨基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-193, 甲磺酸酯-1	A1
437		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟乙基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-194, 甲磺酸酯-1	A1
438		5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
439		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
440		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
441		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基）甲基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	

[4767] {表2-50}

[4768]

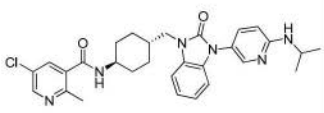
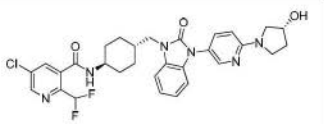
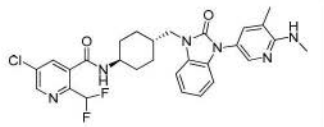
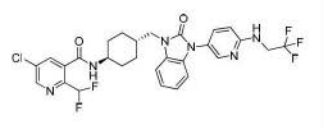
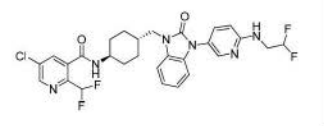
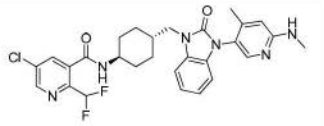
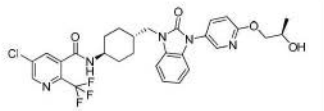
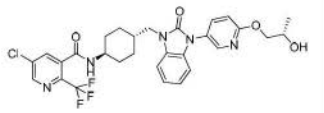
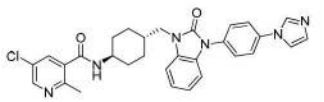
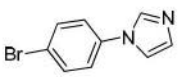
442		N-((1r,4r)-4-((3-(1,5-萘啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	中间体-195, 甲磺酸酯-1	A1
443		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹唑啉-7-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-196, 甲磺酸酯-1	A1
444		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-吗啉代苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
445		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(异噁唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
446		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
447		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
448		N-((1r,4r)-4-((3-苄基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 甲磺酸酯-1	A1
449		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-197, 甲磺酸酯-4	A1
450		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R

[4769] {表2-51}

	451		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
	452		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-198, 甲磺酸酯-4	A1
	453		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-199, 甲磺酸酯-4	A1
	454		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-200, 甲磺酸酯-4	A1
[4770]	455		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-185, 甲磺酸酯-4	V
	456		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-186, 甲磺酸酯-4	V
	457		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-201, 甲磺酸酯-4	V
	458		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-苯氧基乙基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-202, 甲磺酸酯-4	A1
	459		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-181, 甲磺酸酯-4	A1

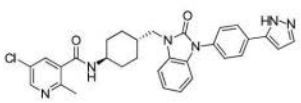
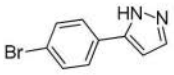
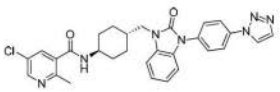
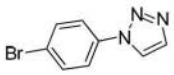
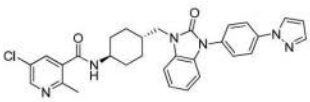
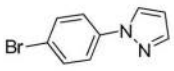
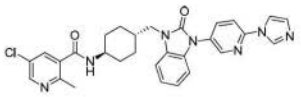
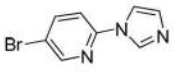
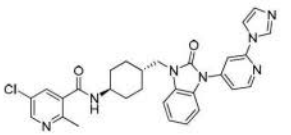
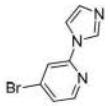
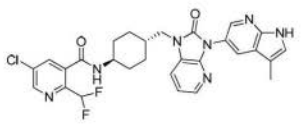
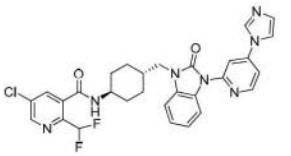
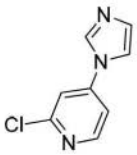
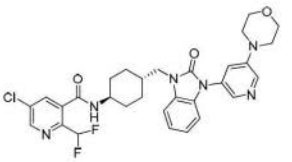
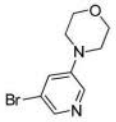
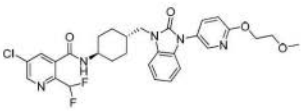
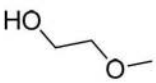
[4771] {表2-52}

[4772]

460		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-203, 甲磺酸酯-1	A1
461		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-50, 甲磺酸酯-4	A1
462		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-69, 甲磺酸酯-4	A1
463		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-193, 甲磺酸酯-4	A1
464		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-194, 甲磺酸酯-4	A1
465		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-204, 	J
466		5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
467		5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
468		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R

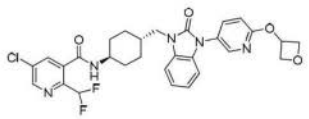
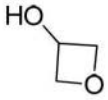
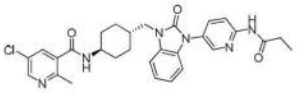
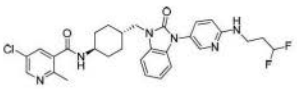
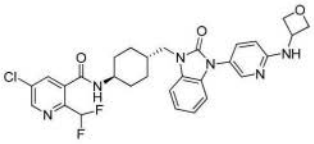
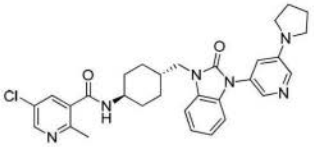
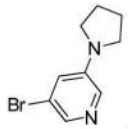
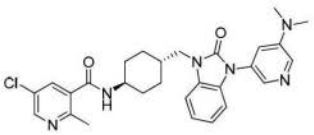
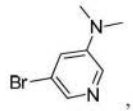
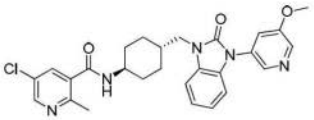
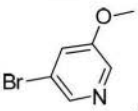
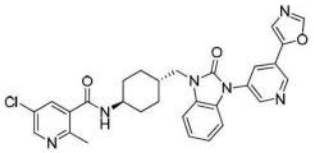
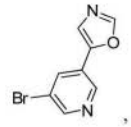
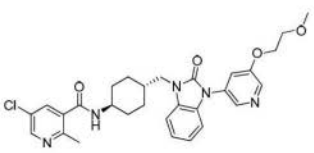
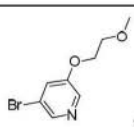
[4773] {表2-53}

[4774]

469		N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-（1H-吡唑-5-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
470		N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-（1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
471		N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-（1H-吡唑-1-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
472		N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（1H-咪唑-1-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
473		N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（1H-咪唑-1-基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
474		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-187, 甲磺酸酯-4	V
475		N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-（1H-咪唑-1-基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	 中间体-165	X
476		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-吗啉代吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-165	R
477		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（2-甲氧基乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-191	N

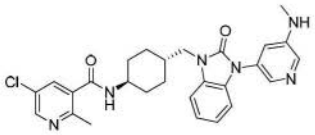
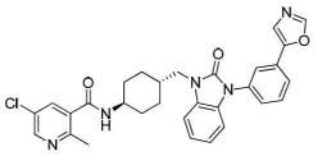
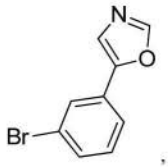
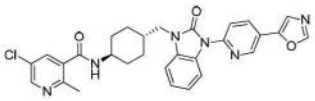
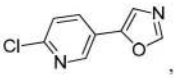
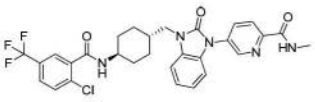
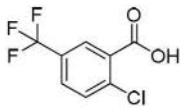
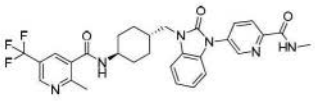
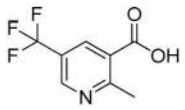
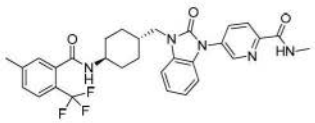
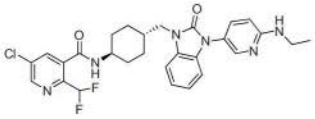
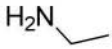
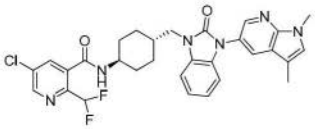
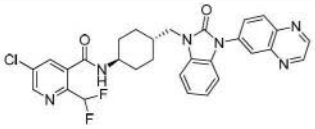
[4775] {表2-54}

[4776]

478		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-(6-（氧杂环丁烷-3-基氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-191	N
479		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（6-丙酰胺基吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
480		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（(3,3-二氟丙基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-205，甲磺酸酯-1	A1
481		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（氧杂环丁烷-3-基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-78，甲磺酸酯-4	A1
482		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（5-（吡咯烷-1-基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
483		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-（二甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
484		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
485		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-（噁唑-5-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
486		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-（2-甲氧基乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R

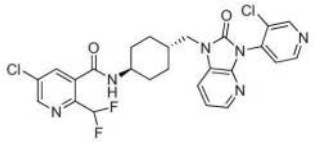
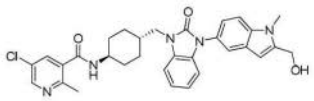
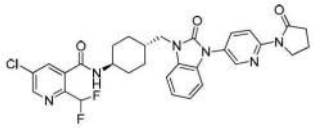
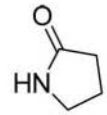
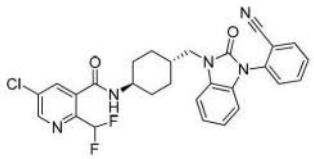
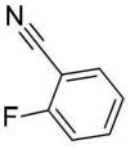
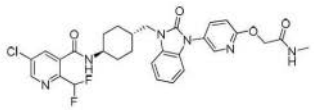
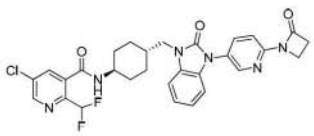
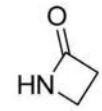
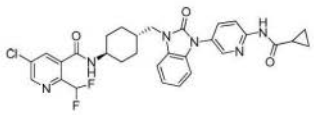
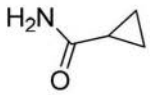
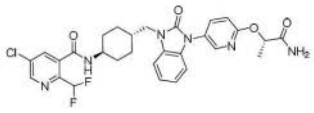
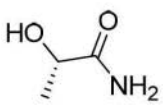
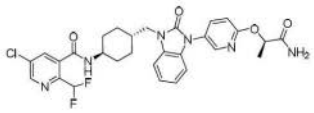
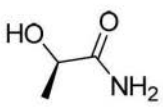
[4777] {表2-55}

[4778]

487		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
488		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(噁唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
489		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	X
490		5-(3-(((1r,4r)-4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	Q
491		N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶酰胺	中间体-121, 	Q
492		N-甲基-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)吡啶酰胺	中间体-121, 	Q
493		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(乙基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-191, 	J
494		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-213, 甲磺酸酯-4	A1
495		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(喹喔啉-6-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-179, 甲磺酸酯-4	A1

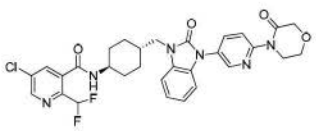
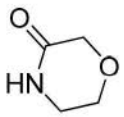
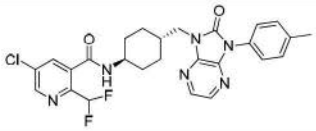
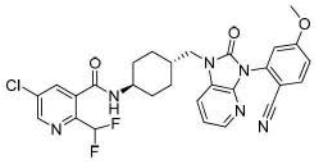
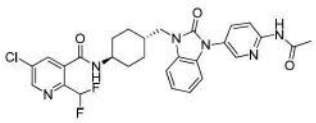
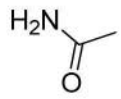
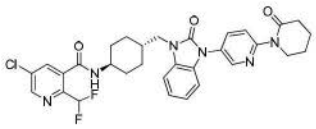
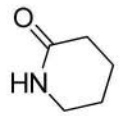
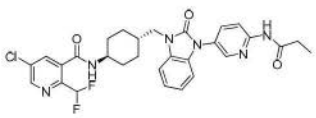
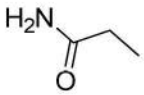
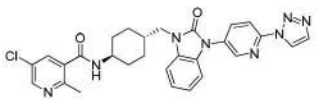
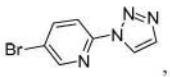
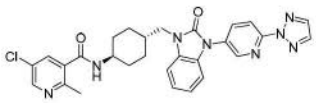
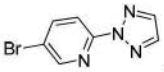
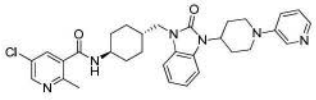
[4779] {表2-56}

[4780]

496		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-206, 甲磺酸酯-4	A1
497		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-178	D
498		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-207, 	Y
499		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	 中间体-165	U
500		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
501		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-207, 	Y
502		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(环丙烷羧酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-207, 	Y
503		N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-1-氨基-1-氧代丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-191, 	W
504		N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-1-氨基-1-氧代丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-191, 	W

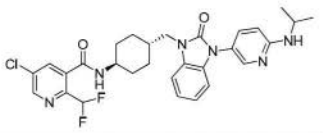
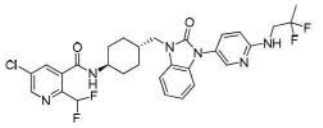
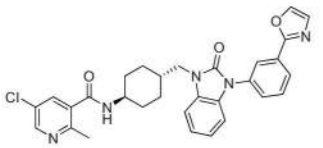
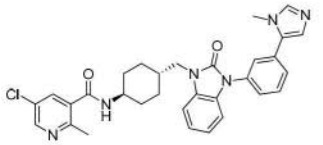
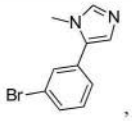
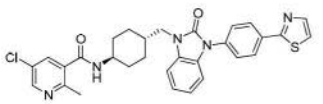
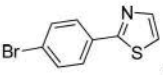
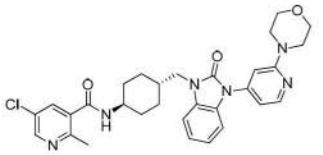
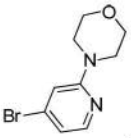
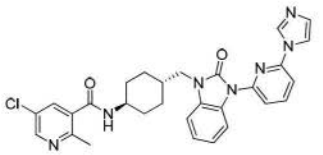
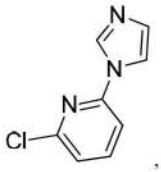
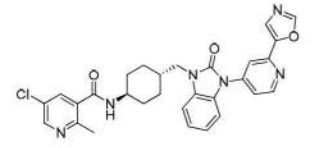
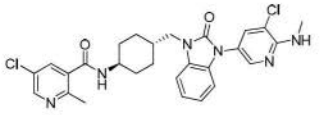
[4781] {表2-57}

[4782]

505		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（6-（3-氧代吗啉代）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-207, 	Y
506		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（对甲苯基）-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-70, 甲磺酸酯-4	A1
507		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-氰基-5-甲氧基苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-208, 甲磺酸酯-4	A1
508		N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-乙酰胺基吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-207, 	Y
509		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（6-（2-氧代哌啶-1-基）吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-207, 	Y
510		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（6-丙酰胺基吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-207, 	Y
511		N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（1H-1,2,3-三唑-1-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	, 实施例 9 的步骤-2	R
512		N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（2H-1,2,3-三唑-2-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	, 实施例 9 的步骤-2	R
513		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（1-（吡啶-3-基）哌啶-4-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-209, 甲磺酸酯-1	A1

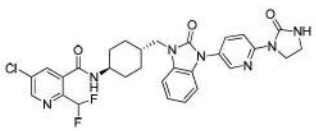
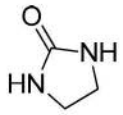
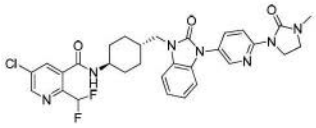
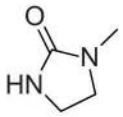
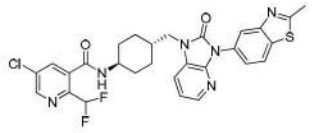
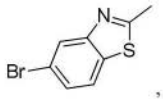
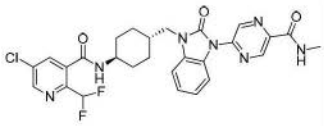
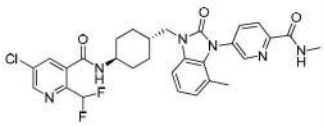
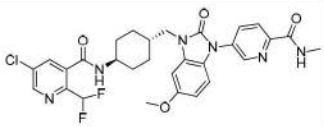
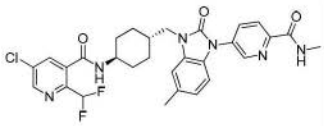
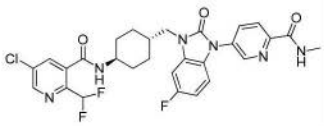
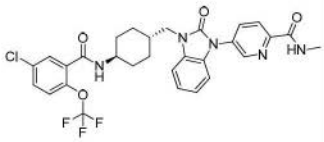
[4783] {表2-58}

[4784]

514		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((3-(6-（异丙基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-203，甲磺酸酯-4	A1
515		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟丙基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-210，甲磺酸酯-4	A1
516		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-（噁唑-2-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
517		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基）环己基）烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
518		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(4-（噻唑-2-基）苯基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
519		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-吗啉代吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
520		N-((1r,4r)-4-((3-(6-（1H-咪唑-1-基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	X
521		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-（噁唑-5-基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-211，实施例 9 的步骤-2	R
522		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氯-6-(甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	中间体-212，甲磺酸酯-1	A1

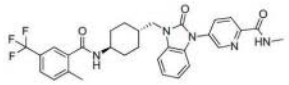
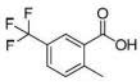
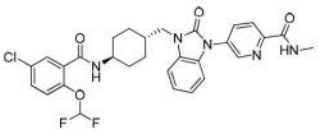
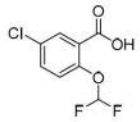
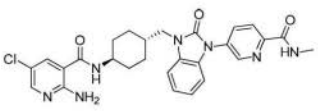
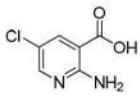
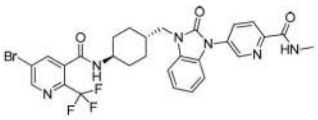
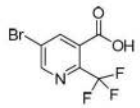
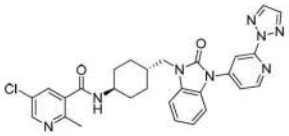
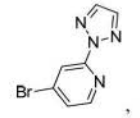
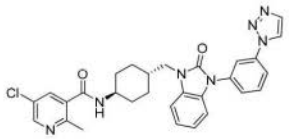
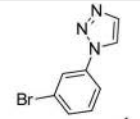
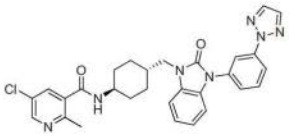
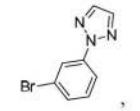
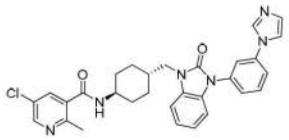
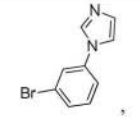
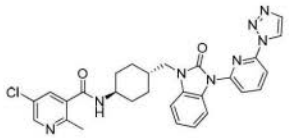
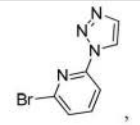
[4785] {表2-59}

[4786]

523		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（6-（2-氧代咪唑啉-1-基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-207, 	Y
524		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-207, 	Y
525		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-甲基苯并[d]噻唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	, 中间体-214	R
526		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡嗪-2-羧酰胺	中间体-215, 甲磺酸酯-4	A1
527		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-101, 甲磺酸酯-4	A1
528		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-5-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-103, 甲磺酸酯-4	A1
529		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-114, 甲磺酸酯-4	A1
530		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-115, 甲磺酸酯-4	A1
531		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（三氟甲氧基）苯甲酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	Q

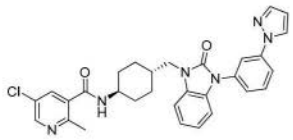
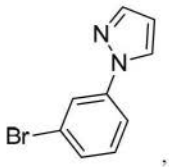
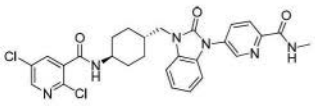
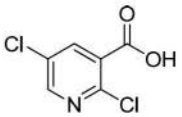
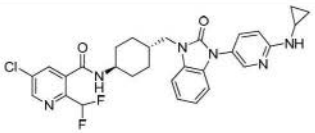
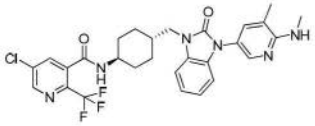
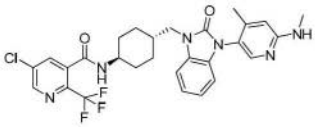
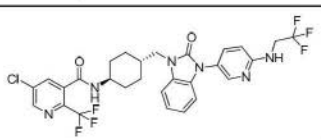
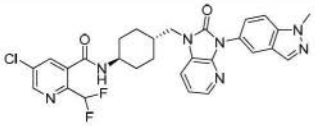
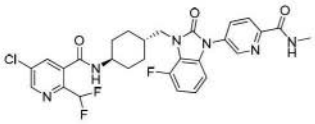
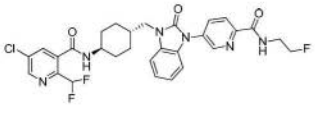
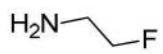
[4787] {表2-60}

[4788]

532		N-甲基-5-（3-（((1r,4r）-4-（2-甲基-5-（三氟甲基）苯甲酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）吡啶酰胺	中间体-121，	Q
533		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲氧基）苯甲酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121，	Q
534		5-（3-（((1r,4r）-4-（2-氨基-5-氯烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121，	Q
535		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-溴-2-（三氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121，	Q
536		N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（2H-1,2,3-三唑-2-基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
537		N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（1H-1,2,3-三唑-1-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
538		N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（2H-1,2,3-三唑-2-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
539		N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（1H-咪唑-1-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
540		N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（1H-1,2,3-三唑-1-基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R

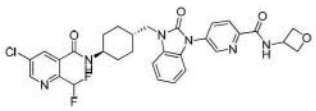
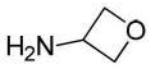
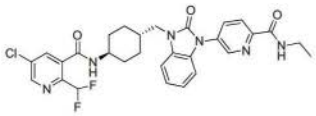
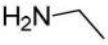
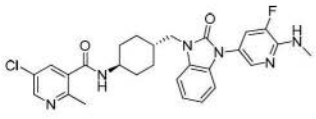
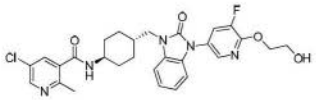
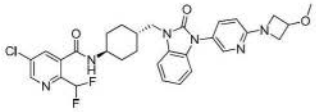
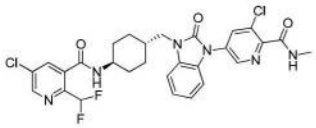
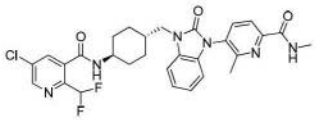
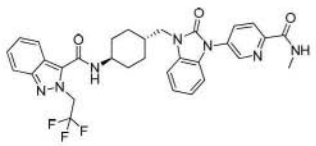
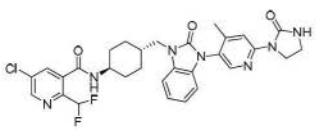
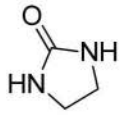
[4789] {表2-61}

[4790]

541		N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（1H-吡唑-1-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
542		5-（3-（((1r,4r）-4-（2,5-二氯烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	Q
543		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（环丙基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-216, 甲磺酸酯-4	A1
544		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-甲基-6-（甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-69, 甲磺酸酯-3	A1
545		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-甲基-6-（甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-217, 甲磺酸酯-3	A1
546		5-氯-N-（(1r,4r）-4-（(2-氧代-3-（6-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-193, 甲磺酸酯-3	A1
547		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((3-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-218, 甲磺酸酯-4	A1
548		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-4-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-219, 甲磺酸酯-4	A1
549		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-（2-氟乙基）吡啶酰胺	中间体-220, 	Q

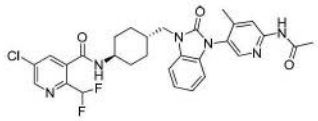
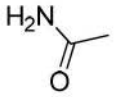
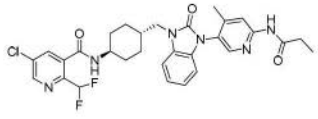
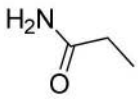
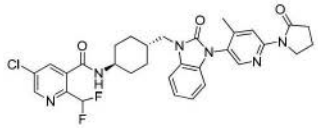
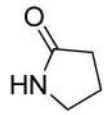
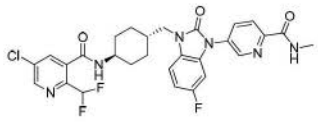
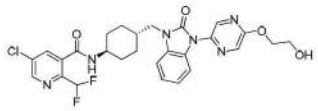
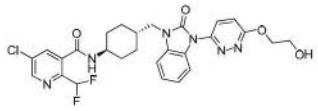
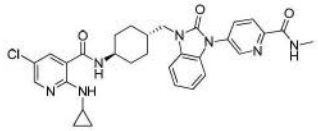
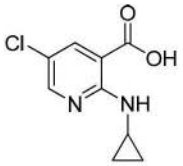
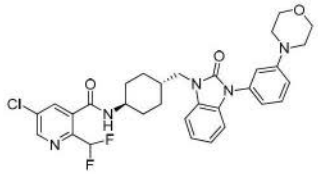
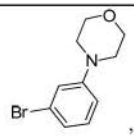
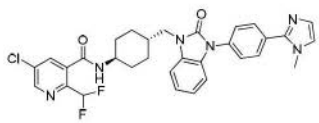
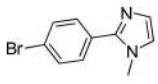
[4791] {表2-62}

[4792]

550		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-（氧杂环丁烷-3-基）吡啶酰胺	中间体-220, 	Q
551		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-乙基吡啶酰胺	中间体-220, 	Q
552		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（5-氟-6-（甲基氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
553		5-氯-N-((1r,4r）-4-((3-（5-氟-6-（2-羟基乙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
554		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（6-（3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-75, 甲磺酸酯-4	A1
555		3-氯-5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-221, 甲磺酸酯-4	A1
556		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N,6-二甲基吡啶酰胺	中间体-222, 甲磺酸酯-4	A1
557		N-((1r,4r）-4-((3-（6-（甲基氨甲酰基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（2,2,2-三氟乙基）-2H-吲唑-3-羧酰胺	中间体-121, 中间体-223	Q
558		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（4-甲基-6-（2-氧代咪唑啉-1-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-224, 	Y

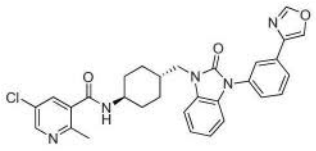
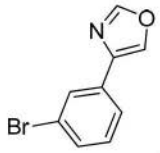
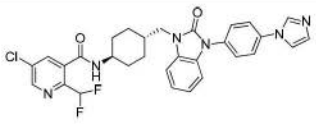
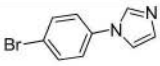
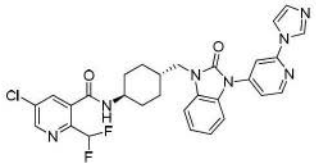
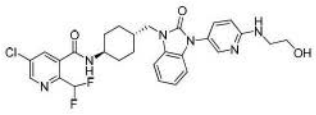
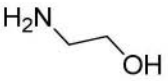
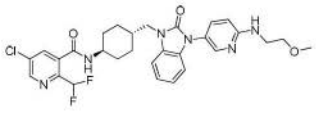
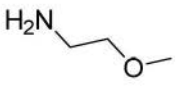
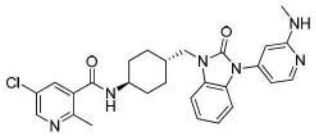
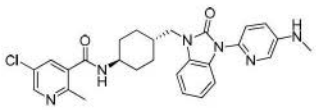
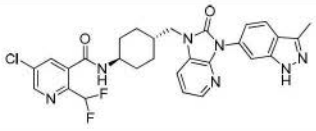
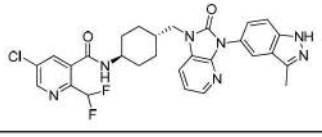
[4793] {表2-63}

[4794]

559		N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基-4-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-224, 	Y
560		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-224, 	Y
561		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-甲基-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-224, 	Y
562		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-6-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-102, 甲磺酸酯-4	A1
563		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
564		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙氧基)哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
565		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(环丙基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	Q
566		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-吗啉代苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	, 中间体-165	R
567		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	, 中间体-165	R

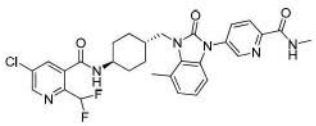
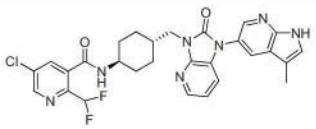
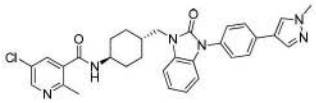
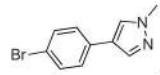
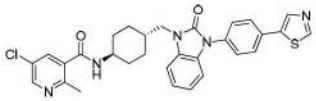
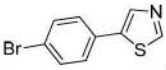
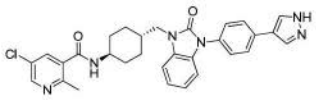
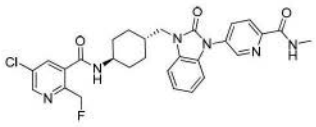
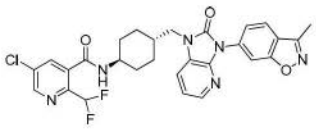
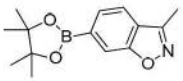
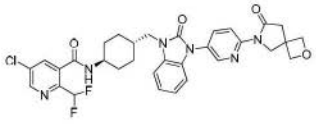
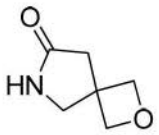
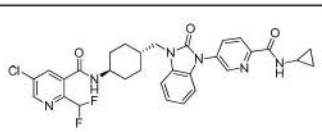
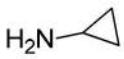
[4795] {表2-64}

[4796]

568		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（噁唑-4-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
569		N-（(1r,4r）-4-（(3-（4-（1H-咪唑-1-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	 中间体-165	R
570		N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（1H-咪唑-1-基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	 中间体-165	R
571		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（(2-羟乙基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-191, 	L
572		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（(2-甲氧基乙基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-191, 	L
573		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（甲基氨基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
574		5-氯-2-甲基-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-（甲基氨基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
575		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-甲基-1H-吲唑-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
576		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-甲基-1H-吲唑-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-111, 甲磺酸酯-4	S

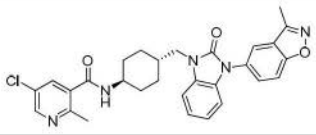
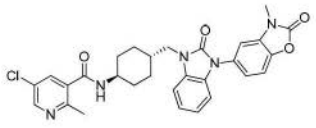
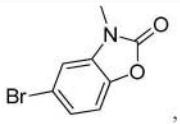
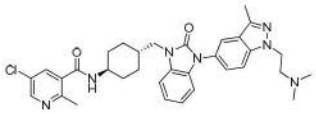
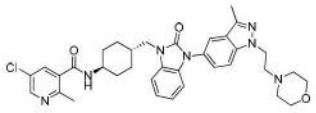
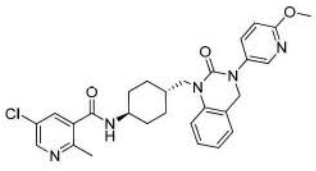
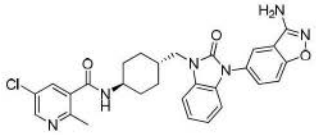
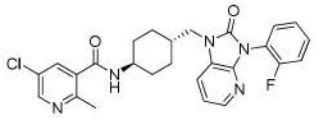
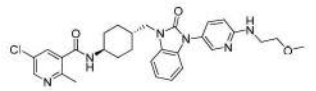
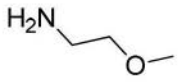
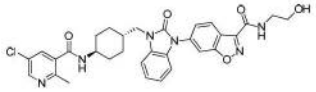
[4797] {表2-65}

[4798]

577		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-228，甲磺酸酯-4	A1
578		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((1-（3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3（2H）-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-229，甲磺酸酯-4	V
579		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r）-4-((3-（4-（1-甲基-1H-吡唑-4-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基）环己基）烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
580		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r）-4-((2-氧代-3-（4-（噻唑-5-基）苯基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	，实施例 9 的步骤-2	R
581		N-((1r,4r）-4-((3-（4-（1H-吡唑-4-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
582		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121，中间体-231	Q
583		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((3-（3-甲基苯并[d]异噁唑-6-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-214，	T
584		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r）-4-((2-氧代-3-（6-（7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-207，	Y
585		5-（3-（((1r,4r）-4-（5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺基）环己基）甲基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）-N-环丙基吡啶酰胺	中间体-220，	Q

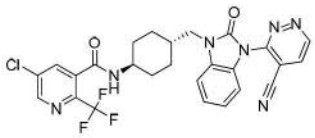
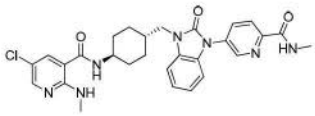
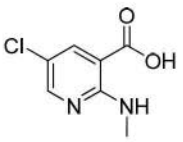
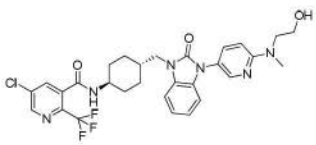
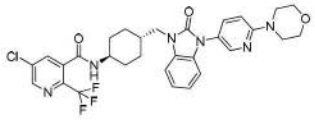
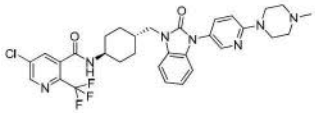
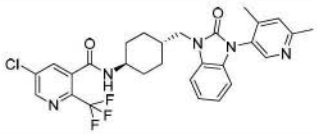
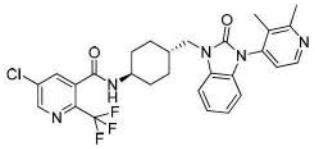
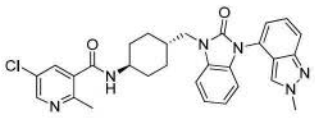
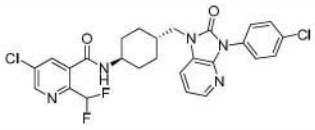
[4799] {表2-66}

[4800]

586		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-232, 甲磺酸酯-1	A1
587		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 , 实施例 9 的步骤-2	R
588		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
589		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-甲基-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
590		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-233, 甲磺酸酯-1	A1
591		N-((1r,4r)-4-((3-(3-氨基苯并[d]异噁唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
592		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-197, 甲磺酸酯-1	A1
593		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-54, 	L
594		6-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(2-羟乙基)苯并[d]异噁唑-3-羧酰胺	参考实施例合成部分	

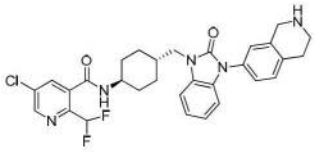
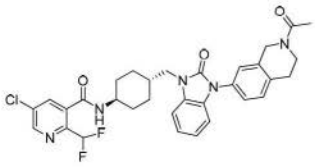
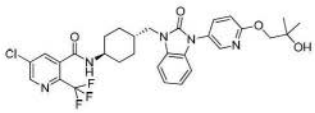
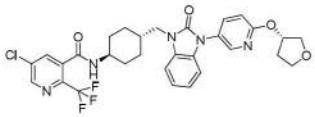
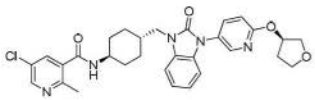
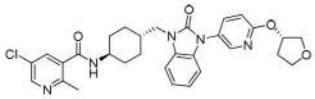
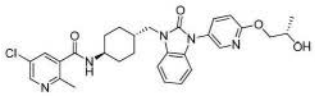
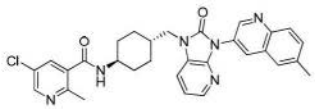
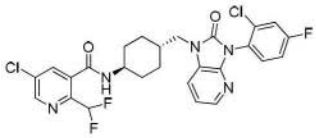
[4801] {表2-67}

[4802]

595		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氰基哒嗪-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
596		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(甲基氨基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-121, 	Q
597		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-37, 甲磺酸酯-3	A1
598		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-28, 甲磺酸酯-3	A1
599		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-29, 甲磺酸酯-3	A1
600		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-二甲基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-144, 甲磺酸酯-3	A1
601		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-145, 甲磺酸酯-3	A1
602		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-2H-吲唑-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-184, 甲磺酸酯-1	A1
603		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-234, 甲磺酸酯-4	A1

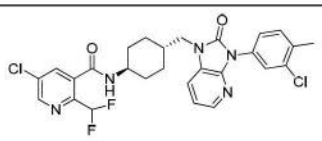
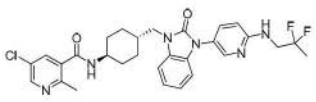
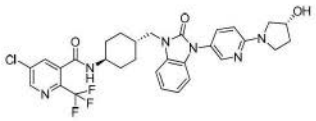
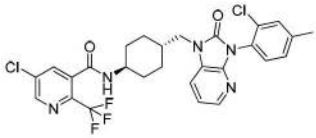
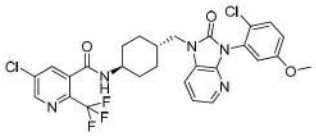
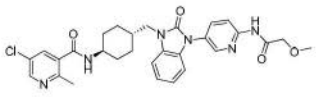
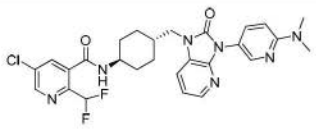
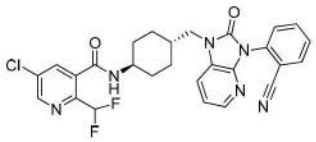
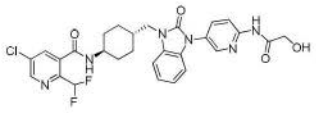
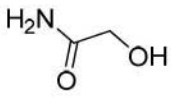
[4803] {表2-68}

[4804]

604		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-（1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
605		N-((1r,4r)-4-((3-（2-乙酰基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
606		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-（6-（2-羟基-2-甲基丙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-189, 甲磺酸酯-3	A1
607		5-氯-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-（6-(((S)-四氢呋喃-3-基）氧基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-190, 甲磺酸酯-3	A1
608		5-氯-2-甲基-N-((1R,4r)-4-((2-氧代-3-（6-(((R)-四氢呋喃-3-基）氧基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-188, 甲磺酸酯-1	A1
609		5-氯-2-甲基-N-((1S,4r)-4-((2-氧代-3-（6-(((S)-四氢呋喃-3-基）氧基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-190, 甲磺酸酯-1	A1
610		5-氯-N-((1S,4r)-4-((3-（6-((S)-2-羟基丙氧基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
611		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-（6-甲基喹啉-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-236, 甲磺酸酯-1	A1
612		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-（2-氯-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基)-2-（二氟甲基）烟酰胺	中间体-237, 甲磺酸酯-4	A1

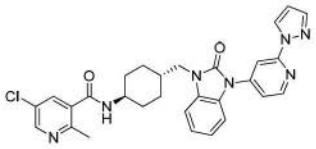
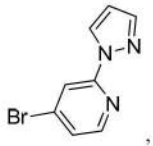
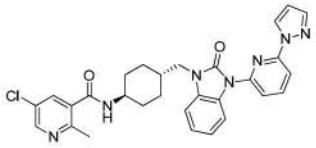
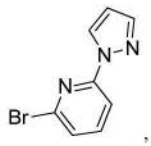
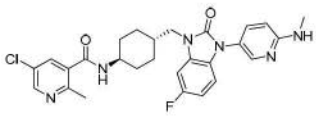
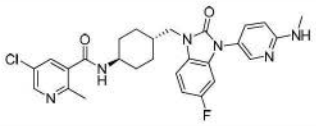
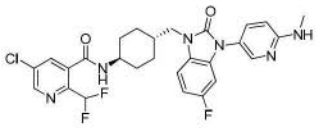
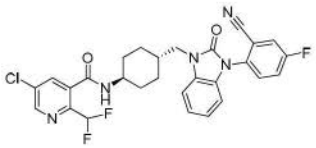
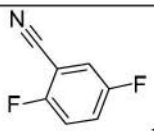
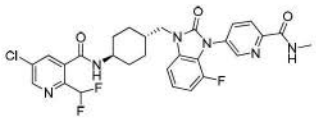
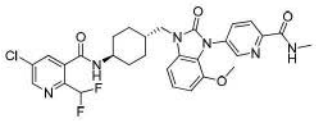
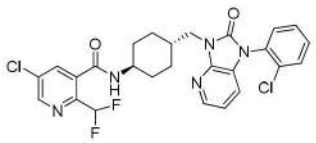
[4805] {表2-69}

[4806]

613		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-238, 甲磺酸酯-4	A1
614		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-二氟丙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-210, 甲磺酸酯-1	A1
615		5-氯-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-50, 甲磺酸酯-3	A1
616		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-4-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-198, 甲磺酸酯-3	A1
617		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-199, 甲磺酸酯-3	A1
618		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-甲氧基乙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
619		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-71, 甲磺酸酯-4	A1
620		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-239, 甲磺酸酯-4	A1
621		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基乙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-207, 	Y

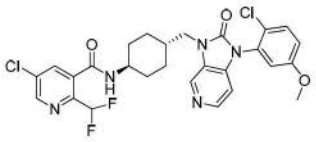
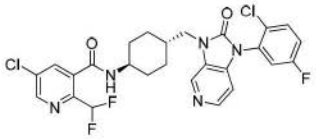
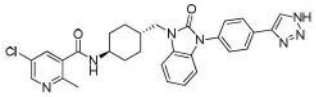
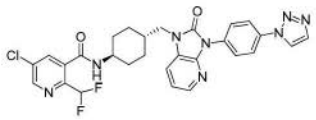
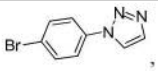
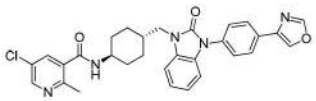
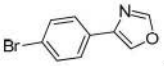
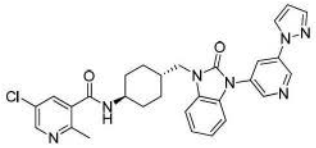
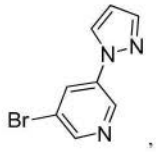
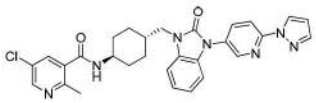
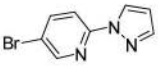
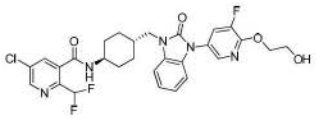
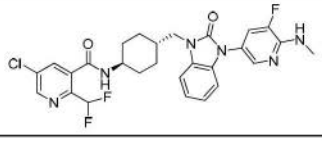
[4807] {表2-70}

[4808]

622		N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	, 实施例9的步骤-2	R
623		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	, 实施例9的步骤-2	R
624		5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-240, 甲磺酸酯-1	A1
625		5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-241, 甲磺酸酯-1	A1
626		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-241, 甲磺酸酯-4	A1
627		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氰基-4-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	, 中间体-165	U
628		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-118, 甲磺酸酯-4	A1
629		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-7-甲氧基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-242, 甲磺酸酯-4	A1
630		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-124, 甲磺酸酯-4	A1

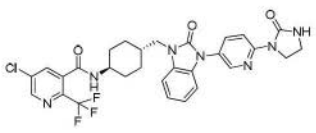
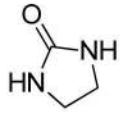
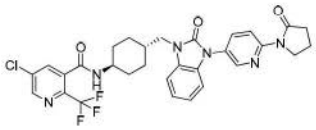
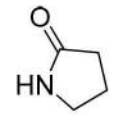
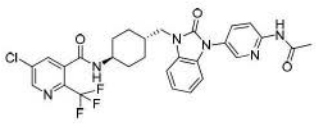
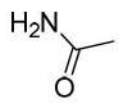
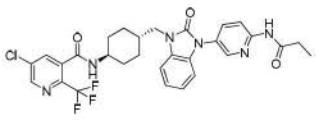
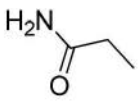
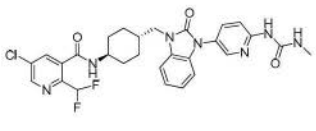
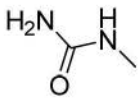
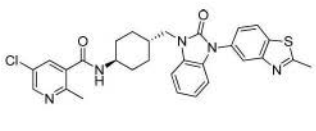
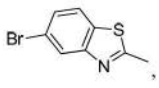
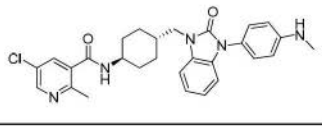
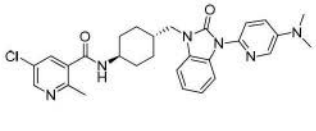
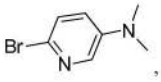
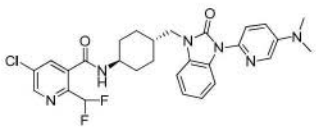
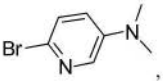
[4809] {表2-71}

[4810]

631		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-243, 甲磺酸酯-4	A1
632		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-244, 甲磺酸酯-4	A1
633		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
634		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	 中间体-214	R
635		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(噁唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
636		N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
637		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
638		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
639		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-氟-6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	

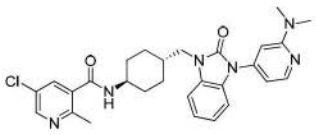
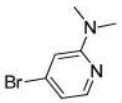
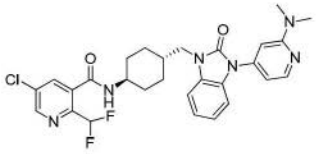
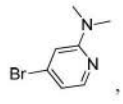
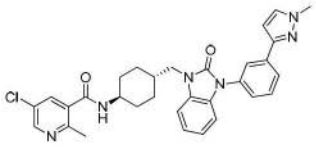
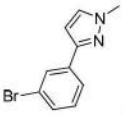
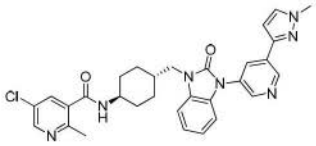
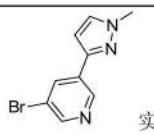
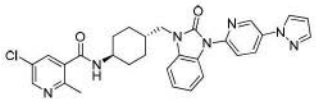
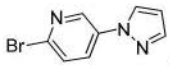
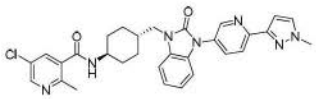
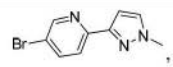
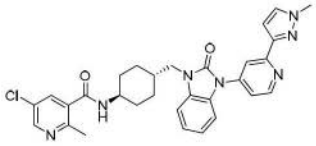
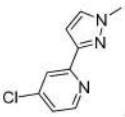
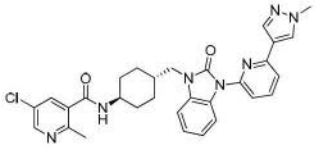
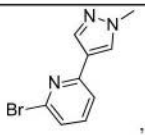
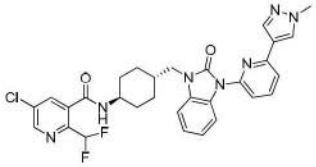
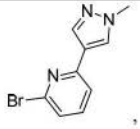
[4811] {表2-72}

[4812]

640		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-245, 	Y
641		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-245, 	Y
642		N-((1r,4r)-4-((3-(6-乙酰胺基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-245, 	Y
643		5-氯-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-丙酰胺基吡啶-3-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-245, 	Y
644		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基脲基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-207, 	Y
645		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
646		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
647		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
648		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(二甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-165	R

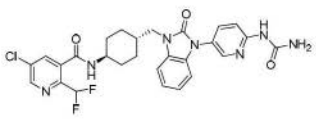
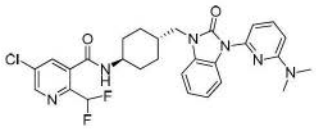
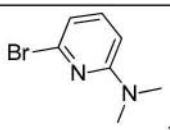
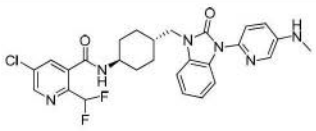
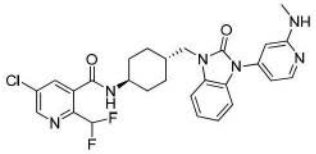
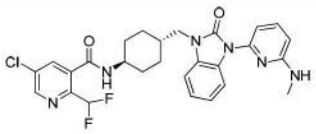
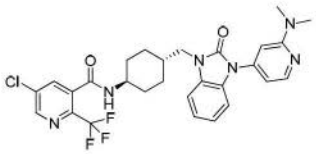
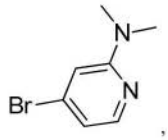
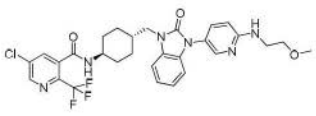
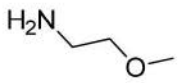
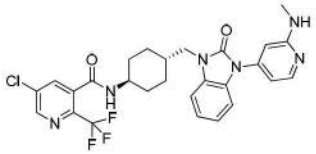
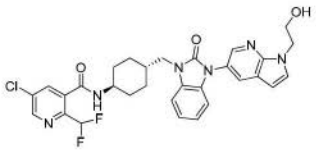
[4813] {表2-73}

[4814]

649		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
650		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-165	R
651		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
652		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
653		N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
654		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
655		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	X
656		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
657		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-165	R

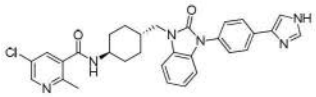
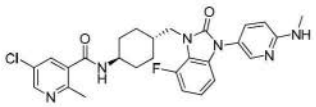
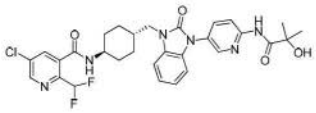
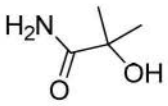
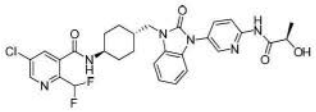
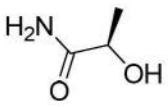
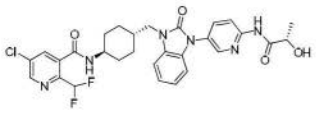
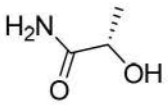
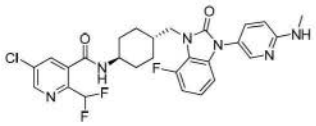
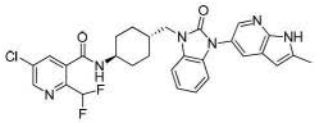
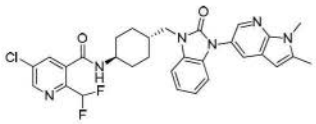
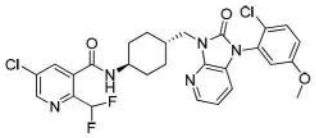
[4815] {表2-74}

[4816]

658		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((2-氧代-3-（6-脲基吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
659		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((3-（6-（二甲基氨基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-165	R
660		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((3-（5-（甲基氨基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
661		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((3-（2-（甲基氨基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
662		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((3-（6-（甲基氨基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
663		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（2-（二甲基氨基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	 中间体-132	R
664		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（6-((2-甲氧基乙基）氨基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	中间体-246, 	L
665		5-氯-N-（(1r,4r）-4-((3-（2-（甲基氨基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-2-（三氟甲基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
666		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-((3-（1-（2-羟乙基）-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	

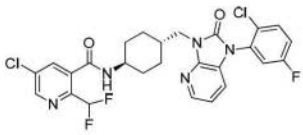
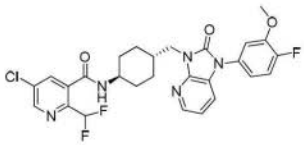
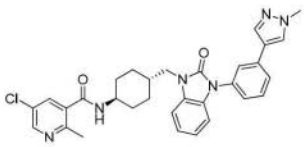
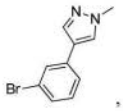
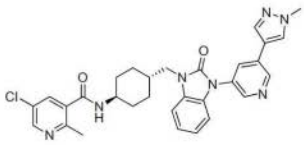
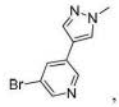
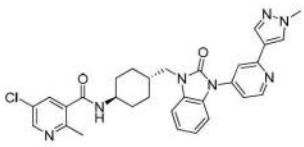
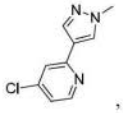
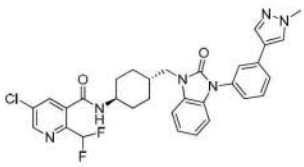
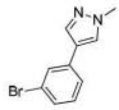
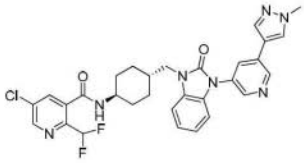
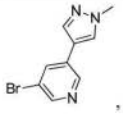
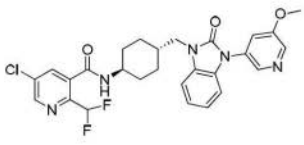
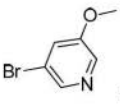
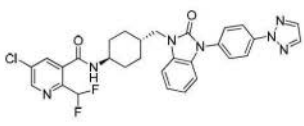
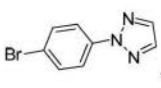
[4817] {表2-75}

[4818]

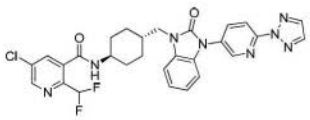
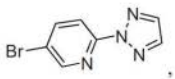
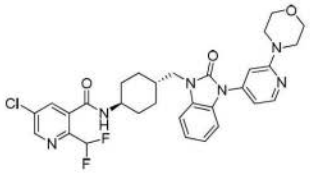
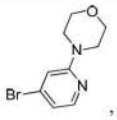
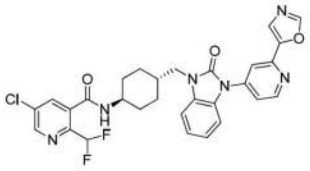
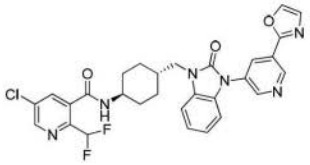
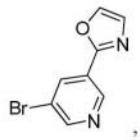
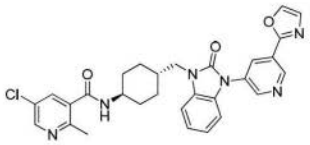
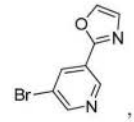
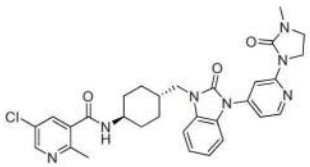
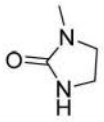
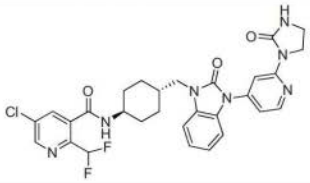
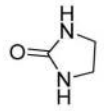
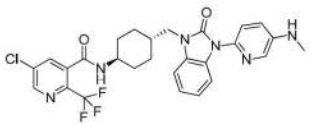
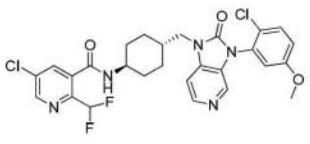
667		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
668		5-氯-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-甲基烟酰胺	中间体-247, 甲磺酸酯-1	A1
669		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-羟基-2-甲基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-207, 	Y
670		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-羟基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-207, 	Y
671		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-羟基丙酰胺基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-207, 	Y
672		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((7-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-247, 甲磺酸酯-4	A1
673		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
674		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
675		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-249, 甲磺酸酯-4	A1

[4819] {表2-76}

[4820]

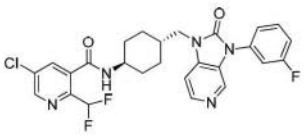
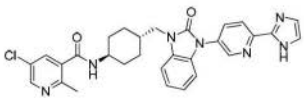
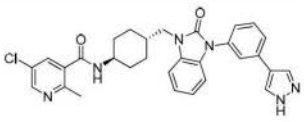
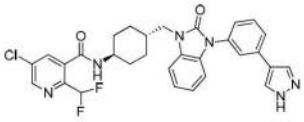
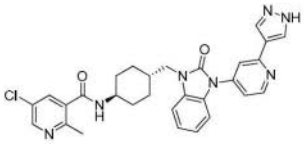
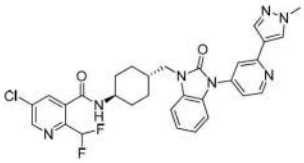
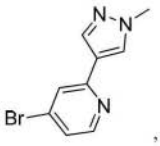
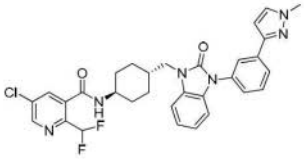
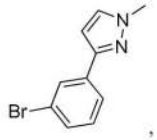
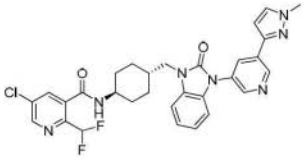
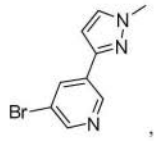
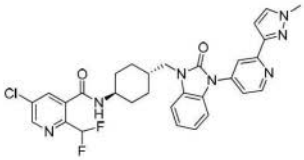
676		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-250, 甲磺酸酯-4	A1
677		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-251, 甲磺酸酯-4	A1
678		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
679		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	R
680		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 实施例 9 的步骤-2	X
681		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-165	R
682		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-165	R
683		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-165	R
684		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	 中间体-165	R

[4821] {表2-77}

685		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	, 中间体-165	R
686		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-吗啉代吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	, 中间体-165	R
687		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(噁唑-5-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-211, 中间体-165	R
688		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	, 中间体-165	R
689		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(噁唑-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	, 实施例 9 的步骤-2	R
690		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-252, 	Y
691		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-252, 	Y
692		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(甲基氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
693		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-253, 甲磺酸酯-4	A1

[4822]

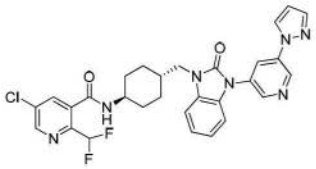
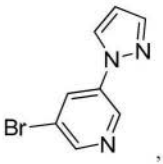
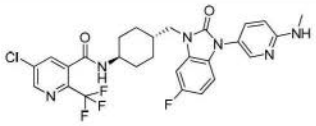
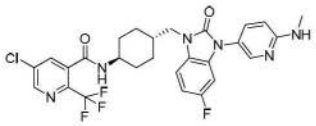
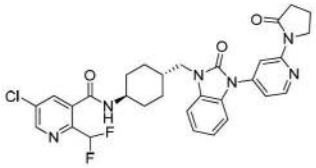
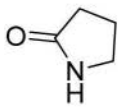
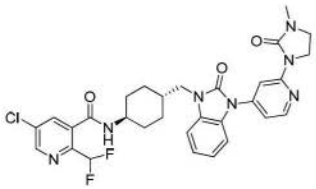
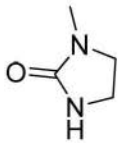
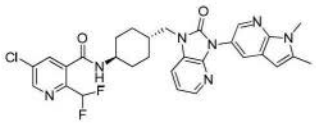
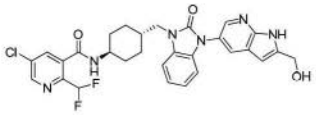
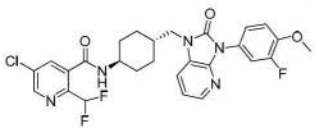
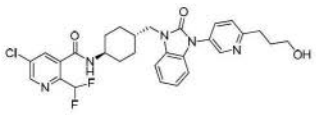
[4823] {表2-78}

694		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-氟苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-254, 甲磺酸酯-4	A1
695		N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（1H-咪唑-2-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
696		N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（1H-吡唑-4-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
697		N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（1H-吡唑-4-基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
698		N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（1H-吡唑-4-基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
699		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（1-甲基-1H-吡唑-4-基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-165	R
700		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（3-（1-甲基-1H-吡唑-3-基）苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-165	R
701		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-（1-甲基-1H-吡唑-3-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-165	R
702		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（1-甲基-1H-吡唑-3-基）吡啶-4-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	中间体-258, 中间体-165	R

[4824]

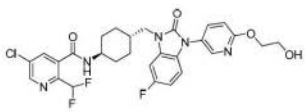
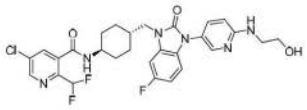
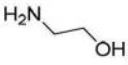
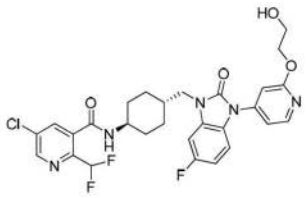
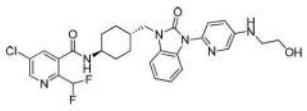
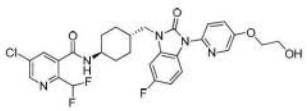
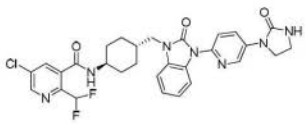
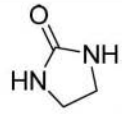
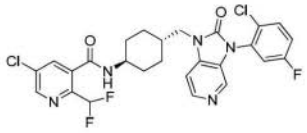
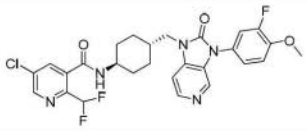
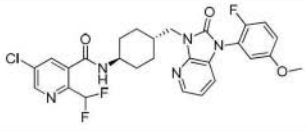
[4825] {表2-79}

[4826]

703		N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	 中间体-165	R
704		5-氯-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-240, 甲磺酸酯-3	A1
705		5-氯-N-((1r,4r)-4-((5-氟-3-(6-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-241, 甲磺酸酯-3	A1
706		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-259, 	Y
707		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-259, 	Y
708		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
709		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
710		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-260, 甲磺酸酯-4	A1
711		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-羟丙基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	

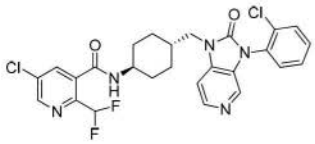
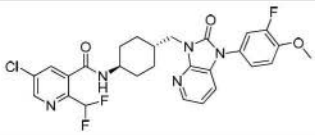
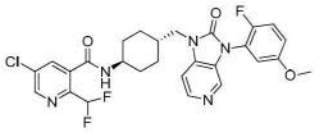
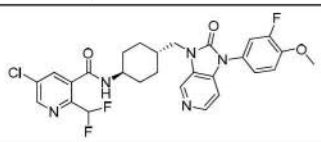
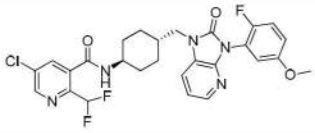
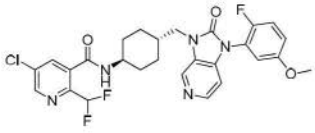
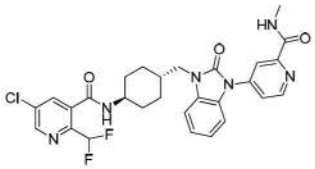
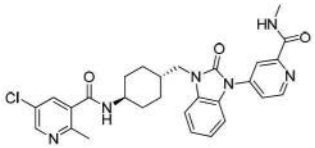
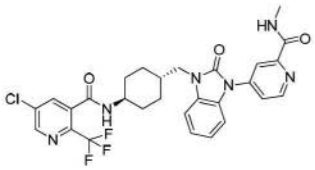
[4827] {表2-80}

[4828]

实施例	结构	名称	反应物质	方法
712		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
713		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-262,	K
714		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(2-(2-羟基乙氧基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
715		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-羟乙基)氨基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
716		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
717		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-265	R
718		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-266, 甲磺酸酯-4	A1
719		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-267, 甲磺酸酯-4	A1
720		5-氯-2-（二氟甲基）-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-268, 甲磺酸酯-4	A1

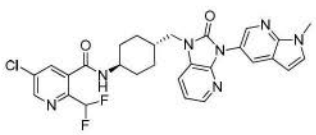
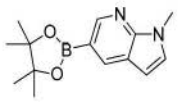
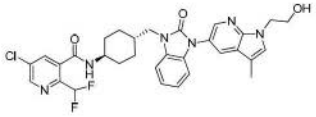
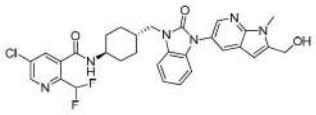
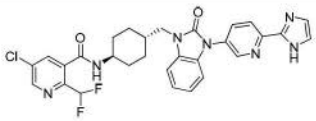
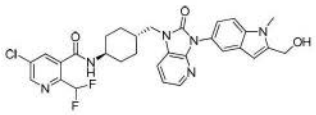
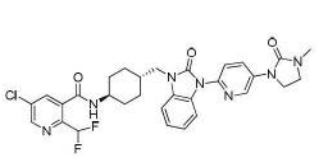
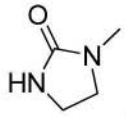
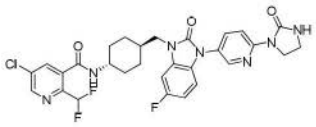
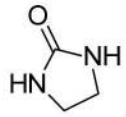
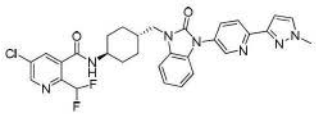
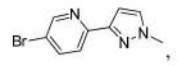
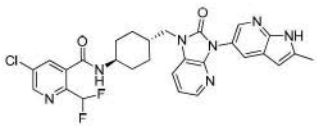
[4829] {表2-81}

[4830]

721		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-269, 甲磺酸酯-4	A1
722		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-270, 甲磺酸酯-4	A1
723		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-271, 甲磺酸酯-4	A1
724		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-272, 甲磺酸酯-4	A1
725		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-273, 甲磺酸酯-4	A1
726		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-274, 甲磺酸酯-4	A1
727		4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-275, 甲磺酸酯-4	A1
728		4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-甲基烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-275, 甲磺酸酯-1	A1
729		4-(3-(((1r,4r)-4-(5-氯-2-(三氟甲基)烟酰胺基)环己基)甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-甲基吡啶酰胺	中间体-275, 甲磺酸酯-3	A1

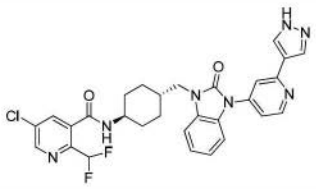
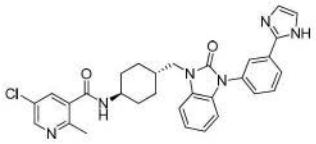
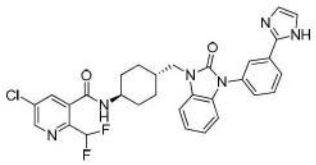
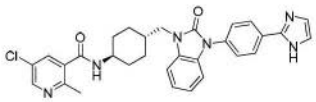
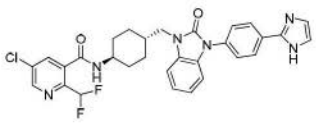
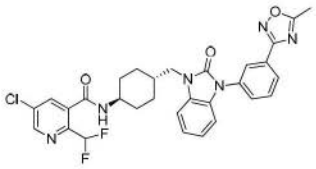
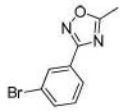
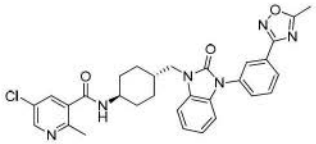
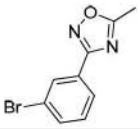
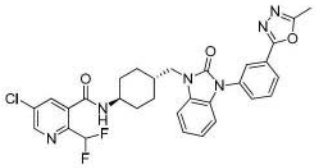
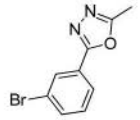
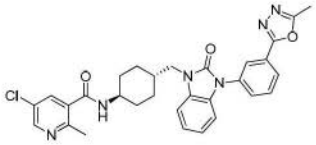
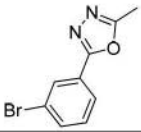
[4831] {表2-82}

[4832]

730		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 中间体-214	T
731		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（1-（2-羟乙基）-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
732		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（羟甲基）-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
733		N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（1H-咪唑-2-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）-5-氯-2-（二氟甲基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
734		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-（羟甲基）-1-甲基-1H-吲哚-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	
735		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（5-（3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基）吡啶-2-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 , 中间体-265	R
736		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(6-氟-2-氧代-3-（6-（2-氧代咪唑啉-1-基）吡啶-3-基）-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 , 中间体-262	U
737		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（6-（1-甲基-1H-吡唑-3-基）吡啶-3-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	 , 中间体-165	R
738		5-氯-2-（二氟甲基）-N-（(1r,4r）-4-（(3-（2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基）甲基）环己基）烟酰胺	参考实施例合成部分	

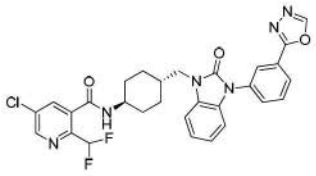
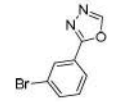
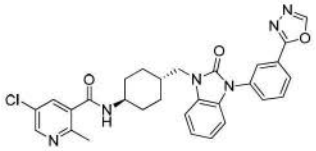
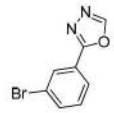
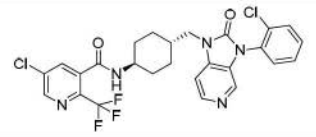
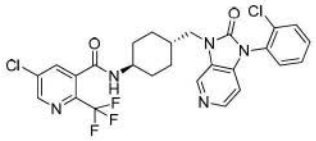
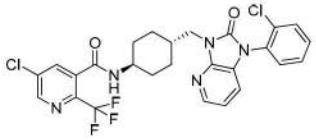
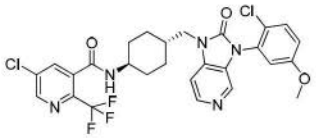
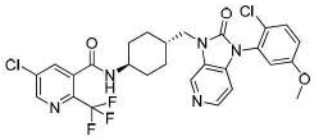
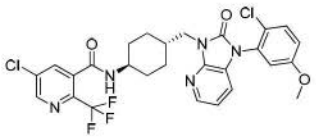
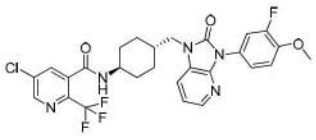
[4833] {表2-83}

[4834]

739		N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-257, 中间体-165	R
740		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
741		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
742		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	参考实施例合成部分	
743		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
744		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-165, 	R
745		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例9的步骤-2, 	R
746		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-165, 	R
747		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	实施例9的步骤-2, 	R

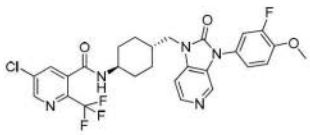
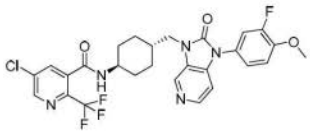
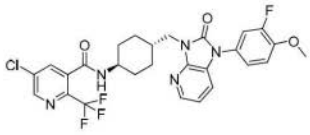
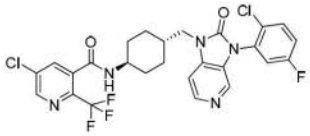
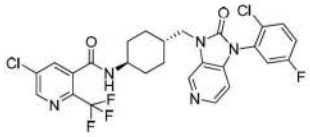
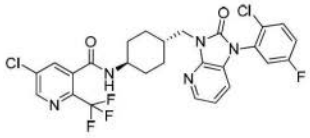
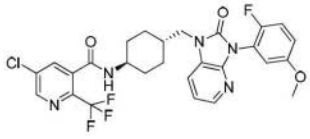
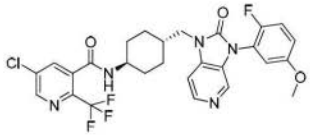
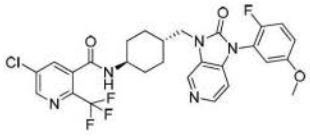
[4835] {表2-84}

[4836]

748		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	中间体-165, 	R
749		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-甲基烟酰胺	实施例9的步骤-2, 	R
750		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-269, 甲磺酸酯-3	A1
751		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-164, 甲磺酸酯-3	A1
752		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-124, 甲磺酸酯-3	A1
753		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-253, 甲磺酸酯-3	A1
754		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-243, 甲磺酸酯-3	A1
755		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-249, 甲磺酸酯-3	A1
756		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-260, 甲磺酸酯-3	A1

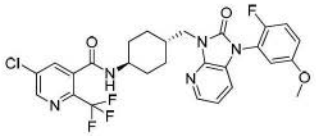
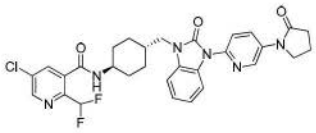
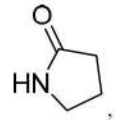
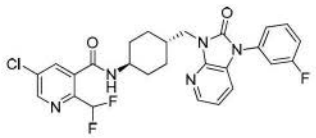
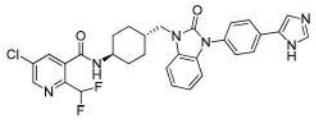
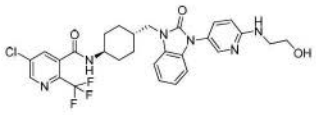
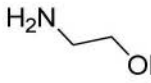
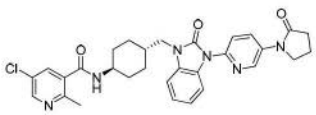
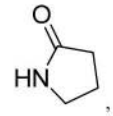
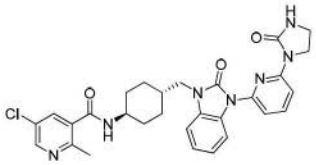
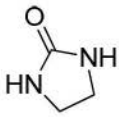
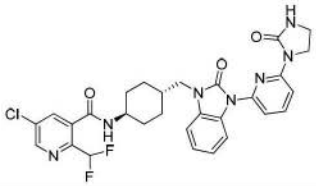
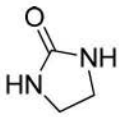
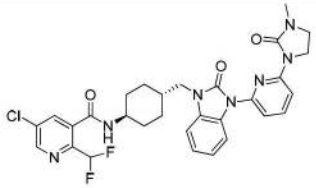
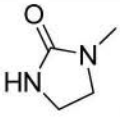
[4837] {表2-85}

[4838]

757		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-267, 甲磺酸酯-3	A1
758		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-272, 甲磺酸酯-3	A1
759		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-270, 甲磺酸酯-3	A1
760		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-266, 甲磺酸酯-3	A1
761		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-244, 甲磺酸酯-3	A1
762		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氯-5-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-250, 甲磺酸酯-3	A1
763		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-273, 甲磺酸酯-3	A1
764		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-271, 甲磺酸酯-3	A1
765		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-274, 甲磺酸酯-3	A1

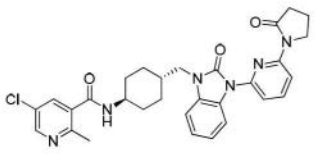
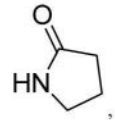
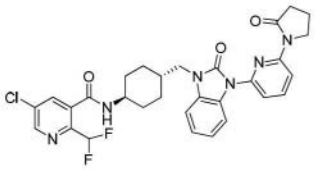
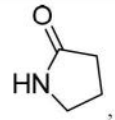
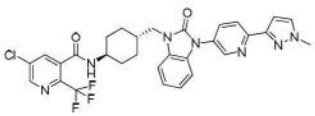
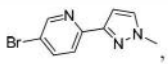
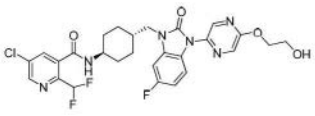
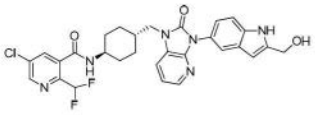
[4839] {表2-86}

[4840]

766		5-氯-N-((1r,4r)-4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	中间体-268, 甲磺酸酯-3	A1
767		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-265	R
768		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-氟苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)甲基)环己基)烟酰胺	中间体-276, 甲磺酸酯-4	A1
769		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-咪唑-5-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-5-氯-2-(二氟甲基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
770		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	 中间体-246	K
771		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-277	R
772		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-278	R
773		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-279	R
774		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-甲基-2-氧代咪唑啉-1-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-279	R

[4841] {表2-87}

[4842]

775		5-氯-2-甲基-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-278	R
776		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((2-氧代-3-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	 中间体-279	R
777		5-氯-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)-2-(三氟甲基)烟酰胺	 中间体-132	R
778		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((6-氟-3-(5-(2-羟基乙氧基)吡嗪-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	
779		5-氯-2-(二氟甲基)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(羟甲基)-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)环己基)烟酰胺	参考实施例合成部分	

[4843] {表3-1}

[4844]

实施例	m/z	tR（分钟）
1	475	1.90
2	489.1	1.88
3	497.1	1.66
4	546.1	1.55
5	517	1.77
6	490	1.62
7	490	1.55
8	490.1	1.53
9	547.1	1.78
10	547.1	1.82
11	519	1.64
12	553	1.82
13	542	1.72
14	476.1	1.59
15	493	1.89
16	493	1.91
17	517	1.79
18	517	1.80
19	519.1	1.66
20	505	1.61
21	505	1.59
22	519.1	1.60
23	519.1	1.58
24	503	1.90
25	489	1.98
26	509	2.00
27	505.1	1.87
28	543	2.03
29	544	1.88
30	506.1	1.78
31	490.1	1.65
32	504.1	1.66
33	493.2	1.84
34	505.2	1.82
35	556.1	1.86
36	520.2	1.89
37	524.3	2.01
38	509.3	1.81
39	525.2	1.94
40	524.2	1.90
41	536.2	1.94
42	538.2	1.81
43	507.2	1.63
44	535.2	1.78
45	506.2	1.81
46	511.1	1.86
47	507.2	1.92
48	523.2	1.87
49	490.1	1.60
50	536.1	1.53
51	490.2	1.62
52	519.3	1.80
53	563.3	1.81
54	561.3	1.74
55	574.4	1.70
56	490.3	1.67
57	504.3	1.68
58	520.2	1.81
59	577.3	1.60
60	520.2	1.86
61	588.4	1.67
62	519.3	1.49
63	533.3	1.57
64	549.3	1.58
65	604.4	1.52
66	554.2	1.83

[4845] {表3-2}

[4846]

实施例	m/z	tR（分钟）
67	520.3	1.68
68	575.4	1.62
69	537.3	1.50
70	502.3	1.78
71	554.2	1.85
72	504.3	1.77
73	562.3	1.63
74	591.3	1.50
75	605.4	1.70
76	605.4	1.70
77	633.4	1.59
78	589.3	1.57
79	603.3	1.57
80	561.3	1.54
81	561.3	1.53
82	502.3	1.77
83	504.3	1.77
84	558.4	1.77
85	557.4	1.45
86	516.3	1.85
87	560.4	1.70
88	479.2	1.55
89	552.3	1.99
90	582.3	1.77
91	505.2	1.61
92	519.2	1.71
93	535.3	1.46
94	563.3	1.63
95	575.3	1.64
96	575.3	1.60
97	542.3	1.86
98	533.2	1.55
99	591.3	1.55
100	526.3	1.76
101	531.3	1.74
102	605.4	1.70
103	605.4	1.70
104	506.2	1.52
105	545.3	1.82
106	561.3	1.62
107	561.3	1.62
108	581.3	1.80
109	575.3	1.71
110	575.3	1.71
111	559.3	1.72
112	546.2	2.00
113	532.1	1.85
114	534.2	1.62
115	506.2	1.61
116	520.2	1.82
117	562.3	1.52
118	536.2	1.76
119	504.2	1.73
120	520.2	1.94
121	508.2	1.67
122	508.2	1.68
123	508.2	1.68
124	508.2	1.73
125	545.2	1.86
126	589.2	1.87
127	519.1	1.71
128	516	1.50
129	519.1	1.75
130	574.1	1.57
131	515	1.59
132	520.1	1.82

[4847] {表3-3}

[4848]

实施例	m/z	tR（分钟）
133	519.1	1.69
134	550.1	1.58
135	564.1	1.67
136	488.2	1.90
137	490.2	1.81
138	519.2	1.58
139	519.2	1.48
140	547.2	1.73
141	528.2	1.75
142	513.2	1.83
143	490.2	1.48
144	560.2	1.70
145	548.2	1.73
146	566.2	1.82
148	528.2	1.78
149	519.2	1.86
150	518.2	1.68
151	558.2	1.69
152	516.2	1.58
153	515.2	1.72
154	530.2	1.74
155	558.2	1.68
156	475.2	1.58
157	529.0	1.63
158	515.0	1.52
159	533.1	1.60
160	547.0	1.78
161	574.1	1.62
162	531.1	1.76
163	530.0	1.67
164	546.1	1.71
165	527.1	1.71
166	552.1	1.73

实施例	m/z	tR（分钟）
167	531.1	1.97
168	543.2	1.62
169	559.1	1.65
170	529.0	1.66
172	530.1	1.50
173	599.2	1.68
174	596.1	1.91
175	597.1	1.67
176	600.1	1.63
177	596.1	1.67
178	597.1	1.74
179	600.1	1.57
180	630.1	1.71
181	596.1	1.68
182	547.1	1.67
183	585.1	1.56
184	515.1	2.02
185	543.1	1.68
186	515.1	1.52
187	527.1	1.60
188	558.1	1.58
189	516.1	1.90
190	506.1	1.66
191	543.1	1.84
192	547.2	1.60
193	551.1	1.59
194	563.2	1.57
195	586.2	1.91
196	561.1	1.72
197	530.1	1.47
198	531.1	1.61
199	547.2	1.59
200	533.1	1.58

[4849] {表3-4}

[4850]

实施例	m/z	tR（分钟）
201	553.1	1.69
202	543.1	1.63
203	542.1	1.50
204	578.1	1.90
205	529.2	1.69
206	529.2	1.57
207	529.2	1.56
208	563.2	2.00
209	543.2	1.59
210	549.2	1.85
211	594.0	1.85
212	530.1	1.45
213	543.1	1.81
214	556.1	1.60
215	547.2	1.66
216	568.2	1.58
217	568.2	1.80
218	572.2	1.64
219	500.1	1.74
220	511.2	1.86
221	515.2	1.89
222	549.1	1.79
223	505.2	2.00
224	547.2	1.52
225	547.3	1.67
226	551.2	1.61
227	550.1	1.83
228	560.2	1.93
229	617.3	1.82
230	573.2	1.61
231	530.2	1.80
232	530.1	1.66
233	520.1	1.79

实施例	m/z	tR（分钟）
234	510.1	1.66
235	551.2	1.60
236	507.2	1.55
237	526.2	1.88
238	516.2	1.75
239	501.2	1.64
240	587.3	1.72
241	514.2	1.80
242	514.2	1.78
243	559.2	1.64
244	573.2	1.75
245	587.3	1.78
246	530.2	1.76
247	514.2	1.85
248	501.2	1.60
249	501.2	1.59
250	544.2	1.79
251	550.3	1.75
252	570.3	1.90
253	560.2	1.49
254	544.2	1.55
255	530.2	1.65
256	510.1	1.77
257	544.2	1.92
258	563.3	1.57
259	530.2	1.78
260	583.2	1.79
261	546.2	1.63
262	510.2	1.69
263	531.2	1.55
264	516.2	1.72
265	544.2	1.81
266	515.3	1.95

[4851] {表3-5}

[4852]

实施例	m/z	tR（分钟）
267	489.3	1.88
268	523.3	1.86
269	509.2	1.87
270	543.3	1.90
271	530.2	1.55
272	515.2	1.54
273	543.2	1.83
274	515.2	1.58
275	531.2	1.62
276	560.2	1.57
277	561.2	1.77
278	516.2	1.51
279	530.2	1.96
280	544.1	1.69
281	543.2	1.78
282	544.2	1.70
283	543.2	1.79
284	544.1	1.78
285	571.2	1.90
286	570.2	1.97
287	536.1	1.96
288	564.1	1.81
289	544.2	1.77
290	605.2	1.75
291	554.2	1.87
292	584.2	1.90
293	555.2	1.78
294	574.3	1.69
295	558.3	1.58
296	515.2	1.57
297	528.2	1.52
298	560.2	1.77
299	615.3	1.76

实施例	m/z	tR（分钟）
300	615.3	1.76
301	590.3	1.68
302	558.3	1.84
303	561.3	1.71
304	544.3	1.74
305	543.2	1.48
306	528.2	1.70
307	578.1	1.90
308	515.3	1.68
309	543.3	1.85
310	574.3	1.69
311	555.2	1.75
312	555.2	1.82
313	601.3	1.75
314	550.2	1.76
315	558.2	1.83
316	544.2	1.81
317	559.2	1.78
318	544.2	1.74
319	543.2	1.46
320	544.2	1.72
321	577.3	1.68
322	573.3	1.85
323	542.2	1.88
324	526.2	1.75
325	569.3	1.67
326	583.3	1.72
327	569.3	1.73
328	562.3	1.76
329	520.3	1.69
330	504.2	1.68
331	504.3	1.67
332	559.3	1.76

[4853] {表3-6}

[4854]

实施例	m/z	tR（分钟）
333	573.3	1.94
334	564.2	1.83
335	563.3	1.61
336	504.2	1.69
337	526.2	1.78
338	526.2	1.74
339	561.3	1.65
340	572.3	1.63
341	572.3	1.74
342	569.3	1.72
343	526.2	1.69
344	526.2	1.76
345	526.2	1.71
346	526.2	1.83
347	529.3	1.79
348	591.3	1.91
349	583.2	1.72
350	515.2	1.56
351	580.2	1.89
352	580.2	1.95
353	580.2	1.90
354	580.2	1.87
355	545.2	1.70
356	531.1	1.59
357	604.2	1.71
358	527.2	1.61
359	527.2	1.69
360	581.2	1.76
361	563.2	1.69
362	563.2	1.66
363	583.2	1.69
364	540.2	1.75
365	572.2	1.62

实施例	m/z	tR（分钟）
366	546.0	1.75
367	546.0	1.67
368	537.1	1.72
369	538.1	1.77
370	526.2	1.74
371	526.2	1.74
372	597.2	1.70
373	537.1	1.69
374	565.2	1.86
375	537.1	1.76
376	540.2	1.76
377	526.1	1.74
378	552.2	1.82
379	597.2	1.70
380	541.1	1.70
381	555.1	1.89
382	585.2	1.66
383	597.2	1.83
384	541.1	1.68
385	596.3	1.66
386	565.2	1.66
387	569.1	1.69
388	542.2	1.75
389	526.2	1.85
390	599.2	1.66
391	542.2	1.71
392	562.2	1.83
393	563.1	1.61
394	563.1	1.71
395	526.1	1.78
396	526.2	1.74
397	562.1	1.83
398	580.2	1.88

[4855] {表3-7}

[4856]

实施例	m/z	tR（分钟）
399	560.1	1.79
400	554.1	1.73
401	590.2	1.90
402	520.1	1.77
403	571.2	1.63
404	585.2	1.72
405	599.2	1.75
406	565.1	1.66
407	581.2	1.86
408	515.2	1.63
409	543.2	1.89
410	619.2	1.78
411	637.1	1.83
412	552.2	1.62
413	561.2	1.61
414	544.1	1.82
415	551.2	1.66
416	604.3	1.90
417	550.3	1.77
418	562.2	1.81
419	562.2	1.85
420	551.2	1.65
421	565.2	1.77
422	562.2	1.86
423	562.2	1.83
424	569.2	1.76
425	583.2	1.85
426	530.2	1.53
427	584.2	1.68
428	598.3	1.86
429	600.3	1.76
430	598.2	1.86
431	603.1	1.68

实施例	m/z	tR（分钟）
432	574.1	1.87
433	641.2	1.76
434	585.1	1.53
435	519.2	1.64
436	573.2	1.81
437	555.1	1.74
438	550.1	1.61
439	586.2	1.70
440	586.2	1.70
441	585.2	1.59
442	527.0	1.63
443	527.1	1.63
444	560.1	1.86
445	542.0	1.88
446	555.1	1.81
447	555.1	1.83
448	490.1	1.75
449	530.0	1.72
450	542.0	1.81
451	542.0	1.87
452	560.0	1.84
453	576.0	1.78
454	564.0	1.79
455	551.1	1.72
456	565.1	1.80
457	552.0	1.54
458	556.1	1.82
459	580.0	1.89
460	533.1	1.82
461	597.1	1.62
462	555.1	1.78
463	609.1	1.87
464	591.1	1.81

[4857] {表3-8}

[4858]

实施例	m/z	tR（分钟）
465	555.1	1.73
466	604.1	1.75
467	604.1	1.75
468	541.1	1.65
469	541.1	1.69
470	542.1	1.68
471	541.1	1.86
472	542.1	1.60
473	542.1	1.63
474	566.1	1.62
475	578.1	1.78
476	597.1	1.70
477	586.1	1.85
478	584.1	1.81
479	547.1	1.66
480	569.1	1.76
481	583.1	1.64
482	545.1	1.86
483	519.1	1.70
484	506.0	1.66
485	543.1	1.60
486	550.1	1.64
487	505.1	1.57
488	542.0	1.81
489	543.1	1.84
490	586.1	1.82
491	567.1	1.65
492	566.1	1.77
493	555.1	1.88
494	579.1	1.95
495	563.0	1.80
496	547.0	1.59
497	558.1	1.70

实施例	m/z	tR（分钟）
498	595.1	1.81
499	536.0	1.82
500	599.1	1.60
501	581.1	1.74
502	595.1	1.78
503	599.1	1.62
504	599.1	1.62
505	611.1	1.70
506	527.0	1.89
507	567.0	1.69
508	569.0	1.64
509	609.1	1.75
510	583.1	1.74
511	543.1	1.69
512	543.1	1.67
513	559.1	1.71
514	569.1	1.88
515	605.1	1.85
516	542.0	1.88
517	555.1	1.66
518	558.0	1.97
519	561.1	1.77
520	542.0	1.72
521	543.1	1.64
522	539.0	1.83
523	596.0	1.64
524	610.1	1.78
525	583.0	1.77
526	570.1	1.76
527	583.1	1.70
528	599.1	1.67
529	583.1	1.76
530	587.1	1.69

[4859] {表3-9}

[4860]

实施例	m/z	tR（分钟）
531	602.1	1.88
532	566.2	1.83
533	584.1	1.82
534	534.0	1.65
535	631.1	1.75
536	543.1	1.69
537	542.1	1.70
538	542.0	1.95
539	541.1	1.66
540	543.1	1.81
541	541.1	1.88
542	553.0	1.66
543	567.1	1.82
544	573.1	1.83
545	573.1	1.79
546	627.0	1.91
547	566.0	1.64
548	587.0	1.74
549	601.0	1.73
550	611.0	1.62
551	583.0	1.76
552	523.0	1.72
553	554.0	1.61
554	597.1	1.79
555	603.0	1.69
556	583.0	1.70
557	606.0	1.83
558	610.0	1.67
559	583.0	1.66
560	597.0	1.76
561	609.0	1.82
562	587.0	1.69
563	573.0	1.67

实施例	m/z	tR（分钟）
564	573.0	1.59
565	574.0	1.92
566	596.0	1.92
567	591.1	1.74
568	542.0	1.85
569	577.1	1.73
570	578.0	1.72
571	571.1	1.54
572	585.1	1.73
573	505.0	1.64
574	505.0	1.69
575	566.0	1.60
576	566.0	1.55
577	583.0	1.74
578	566.0	1.67
579	555.1	1.78
580	558.0	1.87
581	541.0	1.65
582	551.1	1.61
583	567.0	1.80
584	637.1	1.69
585	595.0	1.77
586	530.2	1.85
587	546.2	1.72
588	600.2	1.68
589	642.3	1.76
590	520.2	1.81
591	531.2	1.62
592	494.2	1.63
593	549.0	1.65
594	603.3	1.58
595	556.2	1.74
596	548.3	1.85

[4861] {表3-10}

[4862]

实施例	m/z	tR（分钟）
597	603.4	1.72
598	615.4	1.88
599	628.4	1.81
600	558.2	1.83
601	558.3	1.82
602	529.3	1.69
603	546.1	1.92
604	566.2	1.51
605	608.3	1.74
606	618.3	1.82
607	616.3	1.91
608	562.3	1.78
609	562.3	1.78
610	550.1	1.61
611	541.2	1.79
612	564.0	1.78
613	560.0	2.01
614	569.1	1.79
615	615.1	1.68
616	578.1	1.89
617	594.0	1.83
618	563.1	1.64
619	556.0	1.68
620	537.0	1.66
621	585.1	1.54
622	542.0	1.93
623	542.0	2.02
624	523.0	1.65
625	523.0	1.65
626	559.0	1.73
627	554.0	1.84
628	587.0	1.69
629	599.0	1.67

实施例	m/z	tR（分钟）
630	545.9	1.85
631	576.0	1.72
632	564.0	1.70
633	542.0	1.62
634	579.0	1.62
635	542.0	1.83
636	542.0	1.71
637	542.0	1.87
638	590.0	1.69
639	559.0	1.80
640	614.0	1.70
641	613.1	1.86
642	587.0	1.70
643	601.0	1.79
644	584.1	1.62
645	546.0	1.88
646	504.0	1.81
647	519.0	1.86
648	555.0	1.92
649	519.0	1.82
650	555.0	1.89
651	555.0	1.85
652	556.0	1.66
653	542.0	1.89
654	556.0	1.68
655	556.0	1.71
656	556.0	1.80
657	592.1	1.87
658	570.0	1.52
659	555.0	2.08
660	541.0	1.77
661	541.0	1.72
662	541.0	1.90

[4863] {表3-11}

[4864]

实施例	m/z	tR（分钟）
663	573.0	1.94
664	603.0	1.78
665	559.0	1.78
666	595.0	1.67
667	541.0	1.56
668	523.0	1.70
669	613.0	1.70
670	599.0	1.62
671	599.0	1.62
672	559.0	1.77
673	565.0	1.78
674	579.0	1.93
675	576.0	1.87
676	563.9	1.86
677	560.0	1.82
678	555.0	1.79
679	556.0	1.57
680	556.0	1.62
681	591.1	1.85
682	592.1	1.66
683	542.0	1.74
684	578.0	1.98
685	579.0	1.75
686	597.1	1.84
687	579.0	1.73
688	579.0	1.76
689	543.0	1.69
690	574.0	1.73
691	596.0	1.66
692	559.0	1.83
693	576.0	1.69
694	530.0	1.67
695	542.0	1.56

实施例	m/z	tR（分钟）
696	541.0	1.66
697	577.0	1.73
698	542.0	1.51
699	592.1	1.71
700	591.1	1.91
701	592.1	1.74
702	592.1	1.78
703	578.1	1.78
704	577.1	1.78
705	577.1	1.78
706	595.0	1.83
707	610.1	1.81
708	580.0	1.74
709	581.0	1.55
710	560.0	1.79
711	570.1	1.57
712	590.1	1.64
713	589.1	1.56
714	590.1	1.66
715	571.2	1.55
716	590.1	1.68
717	596.1	1.63
718	564.0	1.67
719	560.1	1.64
720	560.1	1.73
721	546.0	1.64
722	560.1	1.78
723	560.1	1.64
724	560.1	1.65
725	560.2	1.73
726	560.2	1.65
727	569.1	1.69
728	533.2	1.60

[4865] {表3-12}

[4866]

实施例	m/z	tR（分钟）
729	587.1	1.74
730	566.2	1.66
731	609.2	1.74
732	595.1	1.64
733	578.2	1.62
734	595.1	1.57
735	610.2	1.76
736	614.1	1.66
737	592.2	1.74
738	566.1	1.59
739	578.1	1.57
740	541.1	1.59
741	577.1	1.68
742	541.1	1.55
743	577.1	1.63
744	593.1	1.97
745	557.1	1.91
746	593.1	1.80
747	557.1	1.72
748	579.1	1.77
749	543.1	1.68
750	564.0	1.70
751	564.1	1.71
752	564.1	1.89
753	594.0	1.73
754	594.0	1.75
755	594.1	1.93
756	578.1	1.83
757	578.1	1.69
758	578.1	1.70
759	578.1	1.84
760	582.0	1.73
761	582.1	1.74
762	582.1	1.91
763	578.1	1.79
764	578.1	1.70
765	578.1	1.71
766	578.1	1.80
767	595.1	1.78
768	530.1	1.85
769	577.1	1.62
770	589.2	1.59
771	559.2	1.69
772	560.2	1.65
773	596.2	1.73
774	610.2	1.88
775	559.2	1.84
776	595.2	1.91
777	610.2	1.80

[4867] {表4-1}

[4868]

实施例 3	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.53（1H,d,J=2.3Hz）,8.39（1H,d,J=8.2Hz）,7.78（1H,d,J=2.7Hz）,7.25-7.19（2H,m）,7.10-7.01（2H,m）,3.82（2H,dd,J=11.4,2.7Hz）,3.77-3.62（5H,m）,3.22（2H,t,J=11.4Hz）,2.46（3H,s）,2.10-1.98（1H,m）,1.94-1.58（5H,m）,1.51-1.40（2H,m）,1.35-1.12（6H,m）。
实施例 21	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.53（1H,d,J=2.3Hz）,8.41（1H,d,J=8.2Hz）,7.79（1H,d,J=2.3Hz）,7.55-7.45（4H,m）,7.33（1H,d,J=7.8Hz）,7.14（1H,dt,J=7.8,1.4Hz）,7.09-6.98（2H,m）,5.32（1H,t,J=5.5Hz）,4.58（2H,d,J=6.9Hz）,3.78（2H,d,J=6.9Hz）,3.78-3.65（1H,m）,2.47（3H,s）,1.98-1.69（5H,m）,1.29-1.12（4H,m）。
实施例 31	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.64（1H,d,J=2.3Hz）,8.53（1H,d,J=2.7Hz）,8.39（1H,d,J=8.2Hz）,7.90（1H,dd,J=8.2,2.3Hz）,7.79（1H,d,J=2.7Hz）,7.47（1H,d,J=8.2Hz）,7.35（1H,d,J=7.8Hz）,7.16（1H,td,J=7.8,1.8Hz）,7.11-7.01（2H,m）,3.78（2H,d,J=6.9Hz）,3.78-3.63（1H,m）,2.56（3H,s）,2.47（3H,s）,1.98-1.70（5H,m）,1.31-1.14（4H,m）。
实施例 50	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.48（1H,d,J=2.7Hz）,8.30（1H,d,J=2.7Hz）,7.78（1H,dd,J=8.7,2.7Hz）,7.61（1H,d,J=2.7Hz）,7.17（1H,td,J=7.7,1.4Hz）,7.12-7.05（2H,m）,7.02（1H,d,J=7.3Hz）,6.96（1H,d,J=8.7Hz）,5.66（1H,d,J=8.2Hz）,4.53-4.50（2H,m）,4.20-3.90（3H,m）,3.81（2H,d,J=6.9Hz）,3.16（1H,t,J=5.5Hz）,2.61（3H,s）,2.15（2H,brd,J=9.6Hz）,2.00-1.84（3H,m）,1.40-1.15（4H,m）。
实施例 59	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.53（1H,d,J=2.3Hz）,8.39（1H,d,J=7.8Hz）,8.27（1H,dd,J=2.7,0.9Hz）,7.83（1H,dd,J=8.7,2.7Hz）,7.79（1H,d,J=2.3Hz）,7.17（1H,d,J=7.8Hz）,7.02（1H,t,J=7.8Hz）,6.95（1H,d,J=8.7Hz）,6.81（1H,J=7.8Hz）,4.49-4.31（2H,m）,3.73（2H,d,J=7.3Hz）,3.78-3.64（1H,m）,3.73（2H,d,J=5.9Hz）,2.47（3H,s）,2.22（6H,s）,1.83（3H,s）,1.97-1.68（5H,m）,1.29-1.12（4H,m）。
实施例 63	^{1}H-NMR（400MHz,$CDCl_3$）delta 8.84（1H,d,J=2.3Hz）,8.49（1H,d,J=2.3Hz）,8.37（1H,d,J=8.2Hz）,8.10（1H,dd,J=8.2,2.3Hz）,8.05-7.95（1H,m）,7.61（1H,d,J=2.3Hz）,7.25-7.05（4H,m）,5.65-5.55（1H,m）,4.02-3.90（1H,m）,3.83（2H,d,J=6.9Hz）,3.08（3H,d,J=5.0Hz）,2.62（3H,s）,2.20-2.13（2H,m）,2.01-1.87（3H,m）,1.42-1.15（4H,m）。
实施例 70	^{1}H-NMR（400MHz,$CDCl_3$）delta 8.81（1H,d,J=2.4Hz）,8.49（1H,d,J=2.4Hz）,7.90（1H,dd,J=8.6,2.4Hz）,7.61（1H,d,J=2.4Hz）,7.52（1H,d,J=7.9Hz）,7.23-7.07（4H,m）,6.89（1H,dd,J=17.1,11.0Hz）,6.26（1H,d,J=17.1Hz）,5.57（1H,br）,5.56（1H,d,J=11.0Hz）,4.06-3.91（1H,m）,3.82（2H,d,J=6.7Hz）,2.61（3H,s）,2.16（2H,brd,J=11.6Hz）,2.00-1.90（3H,m）,1.39-1.17（4H,m）。
实施例 81	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.53（1H,d,J=2.7Hz）,8.41（1H,d,J=7.8Hz）,8.16（1H,d,J=2.7Hz）,7.79（1H,d,J=2.3Hz）,7.61（1H,dd,J=8.7,2.7Hz）,7.30（1H,d,J=7.8Hz）,7.11（1H,dd,J=7.8,6.9Hz）,7.03（1H,dd,J=7.8,6.9Hz）,6.88（1H,d,J=6.9Hz）,6.58（1H,d,J=8.7Hz）,5.00（1H,d,J=3.7Hz）,4.42（1H,brs）,3.76（2H,d,J=6.9Hz）,3.80-3.64（1H,m）,3.60-3.47（4H,m）,2.47（3H,s）,2.10-1.99（1H,m）,1.99-1.70（6H,m）,1.29-1.15（4H,m）。
实施例 170	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.53（1H,d,J=2.3Hz）,8.40（1H,d,J=7.8Hz）,7.86（1H,d,J=1.8Hz）,7.79（1H,d,J=2.3Hz）,7.62（1H,d,J=8.7Hz）,7.41（1H,dd,J=8.7,1.8Hz）,7.33（1H,d,J=7.8Hz）,7.13（1H,t,J=7.8Hz）,7.04（1H,t,J=7.8Hz）,6.94（1H,d,J=7.8Hz）,3.88-3.66（3H,m）,2.53-2.48（3H,m）,2.47（3H,s）,2.00-1.70（5H,m）,1.32-1.12（4H,m）。未能观察到因 NH 产生的信号。

[4869] {表4-2}

[4870]

实施例 171	^{1}H-NMR （ $CDCl_3$ ） delta 8.49 （ 1H,d,J=2.7Hz ） ,7.80-7.75 （ 2H,m ） ,7.61 （ 1H,d,J=2.7Hz ） ,7.57（1H,dd,J=8.5,1.6Hz）,7.23-7.17（2H,m）,7.15-7.07（2H,m）,5.58（1H,d,J=8.2Hz）,4.03-3.90（1H,m）,3.84（2H,d,J=6.9Hz）,2.64（3H,s）,2.61（3H,s）,2.23-2.09（2H,m）,2.04-1.87（3H,m）,1.43-1.29（2H,m）,1.29-1.15（2H,m）。
实施例 172	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.62（1H,d,J=2.3Hz）,8.53（1H,d,J=2.3Hz）,8.41（1H,d,J=7.8Hz）,8.16（1H,d,J=2.3Hz）,7.80（1H,d,J=2.3Hz）,7.38（1H,d,J=7.8Hz）,7.21-7.15（1H,m）,7.13-7.04（2H,m）,3.81（2H,d,J=6.9Hz）,3.78-3.66（1H,m）,2.59（3H,s）,2.47（3H,s）,2.01-1.70（5H,m）,1.32-1.15（4H,m）。未能观察到因 NH 产生的信号。
实施例 199	1H-NMR（400MHz,$CDCl_3$）delta 8.50（1H,d,J=2.3Hz）,8.49（1H,s）,8.26（1H,s）,8.00（1H,brd,J=5.0Hz）,7.61（1H,d,J=2.3Hz）,7.23-7.18（1H,m）,7.11-7.06（2H,m）,6.72（1H,d,J=7.8Hz）,5.57（1H,brd,J=8.2Hz）,4.01-3.91（1H,m）,3.84（2H,d,J=6.9Hz）,3.07（3H,d,J=5.0Hz）,2.61（3H,s）,2.31（3H,s）,2.24-2.15（2H,m）,2.03-1.88（3H,m）,1.41-1.18（4H,m）。
实施例 288	^{1}H-NMR（400MHz,$CDCl_3$）delta 8.68（1H,d,J=2.3Hz）,8.04（1H,dd,J=5.2,1.4Hz）,7.90（1H,d,J=2.3Hz）,7.65-7.58（1H,m）,7.55-7.42（3H,m）,7.30-7.24（1H,m）,7.08（1H,dd,J=7.8,5.2Hz）,5.60（1H,d,J=8.2Hz）,4.05-3.91（1H,m）,3.91-3.72（2H,m）,2.28-2.09（2H,m）,2.09-1.83（3H,m）,1.43-1.13（4H,m）。
实施例 296	^{1}H-NMR （ 400MHz,$CDCl_3$ ） delta 8.49 （ 1H,d,J=2.7Hz ） ,8.18 （ 1H,s ） ,8.06 （ 1H,dt,J=7.5,1.0Hz ） ,7.64（1H,t,J=1.0Hz）,7.61（1H,d,J=2.7Hz）,7.51（1H,s）,7.22-7.16（2H,m）,7.16-7.10（1H,m）,7.08（1H,d,J=7.8Hz）,6.85（1H,dd,J=7.5,2.1Hz）,5.60（1H,d,J=7.8Hz）,4.02-3.90（1H,m）,3.82（2H,d,J=6.9Hz）,2.61（3H,s）,2.21-2.11（2H,m）,2.02-1.85（3H,m）,1.42-1.13（4H,m）。
实施例 301	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.67（1H,d,J=2.3Hz）,8.31（1H,d,J=2.7Hz）,7.88（1H,d,J=2.7Hz）,7.79（1H,dd,J=8.7,2.7Hz）,7.20-7.14（1H,m）,7.12-7.00（3H,m）,6.97（1H,d,J=8.7Hz）,5.70-5.63（1H,m）,4.55-4.51（2H,m）,4.03-3.90（3H,m）,3.80（2H,d,J=6.9Hz）,3.11（1H,t,J=5.9Hz）,2.20-2.11（2H,m）,2.00-1.87（3H,m）,1.40-1.15（4H,m）。
实施例 325	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.90（1H,d,J=2.3Hz）,8.87（1H,brq,J=5.0Hz）,8.83（1H,d,J=2.3Hz）,8.66（1H,d,J=7.8Hz）,8.27-8.20（2H,m）,8.15（1H,d,J=2.3Hz）,7.39（1H,d,J=7.8Hz）,7.21（2H,t,J=7.8Hz）,7.15（1H,t,J=54.0Hz）,7.11（1H,t,J=7.8Hz）,3.80（2H,d,J=6.9Hz）,3.78-3.65（1H,m）,2.86（3H,d,J=5.0Hz）,2.00-1.71（5H,m）,1.32-1.15（4H,m）。
实施例 365	^{1}H-NMR（400MHz,DMSO-d_6）delta 8.64（1H,d,J=2.3Hz）,8.31（1H,d,J=2.7Hz）,7.92（1H,d,J=2.3Hz）,7.79（1H,dd,J=8.7,2.7Hz）,7.17（1H,t,J=7.8Hz）,7.13-7.00（3H,m）,6.97（1H,d,J=9.1Hz）,6.86（1H,t,J=54.9Hz）,5.92（1H,d,J=7.8Hz）,4.57-4.50（2H,m）,4.05-3.92（3H,m）,3.81（2H,d,J=6.9Hz）,3.12（1H,t,J=5.9Hz）,2.20-2.10（2H,m）,2.01-1.87（3H,m）,1.40-1.17（4H,m）。

[4871] 药理分析

[4872] 通过以下步骤判定本发明的化合物对CRHR2或CRHR1的体外及体内抑制活性。

[4873] 人CRHR1及CRHR2的cAMP功能分析

[4874] 利用根据均相时间分辨荧光-荧光共振能够量转移(TR-FRET)免疫分析设计的LANCE Ultra cAMP分析试剂盒(ParkinElmer)来确定细胞内的3',5'-环单磷酸腺苷(cAMP)生成物,由此判定本发明的化合物的CRHR2或CRHR1的抑制能力。

[4875] 在补充有10％胎牛血清(FBS)、100units/mL的青霉素、100μg/mL的潮霉素及0.5μg/mL的遗传霉素HAM'sF12培养基中,在37℃、5％CO_2加湿培养箱中,将稳定地表达人CRHR2-α(DiscoveRX、Cat.95-0048C2)或人CRHR1-β(DiscoveRX、Cat.95-0047C2)的CHO-K1(中国仓鼠卵巢)细胞汇合至80％。在包含0.1％FBS的培养液中进行7小时饥饿处理之后,用Hanks平衡盐溶液(HBSS)清洗细胞并冷冻保存。

[4876] 将冷冻细胞解冻并用HBSS清洗,之后重新悬浮于具有合适的分析用浓度的缓冲液(含有0.1％牛血清蛋白、0.5mM的3-异丁基-1-甲基黄嘌呤及5mM的Hepes的HBSS,pH为7.4)中以进行cAMP分析。将细胞悬浮液以4,000个细胞/孔的密度接种到384孔微孔板(Greiner Bio-One)上。将各种浓度的化合物与细胞在25℃下预培养30分钟之后,添加含有EC80浓度的各激动剂的分析用缓冲液,并在25℃下培养30分钟。将人尿皮质素2(Peptide Institute)和CRF(Peptide Institute)分别用作CRHR2和CRHR1的激动剂。用Lance-Ultra

cAMP检测试剂(Perkin Elmer)制备的铕标记cAMP示踪剂和ULight(注册商标)染色剂标记cAMP抗体添加到培养板中并在25℃下培养60分钟以结束分析。培养之后,利用EnVision酶标仪(PerkinElmer)检测了TR-FRET信号。通过利用XLfit(ID Business Solutions)拟定抑制率的剂量反应曲线计算化合物的IC_{50}。

[4877] 在上述分析中,所有被测化合物均对CRHR2显示出约小于1μM的IC_{50}。在上述分析中,优选的化合物对CRHR2显示出约小于0.3μM的IC_{50}。

[4878] 对CRHR2的IC_{50}＜0.3μM的化合物如下。

[4879] 实施例2、5、9、10、12、13、15、18、25、27、30、32、33、34、35、36、37、38、39、41、42、44、45、46、50、52、53、54、55、57、58、62、63、64、66、67、70、72、82、84、86、89、90、91、92、94、95、96、97、101、105、107、108、109、110、111、112、113、115、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、130、133、134、140、141、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、208、209、210、211、212、213、214、215、216、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、379、380、381、382、383、384、385、386、387、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、427、428、429、430、431、432、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、458、459、460、461、462、463、464、465、466、467、468、469、470、471、472、474、476、477、478、479、480、481、482、483、484、485、486、487、488、489、490、491、492、493、494、495、496、497、498、499、500、501、502、503、504、505、506、507、508、509、510、511、512、513、514、515、516、517、518、519、520、521、522、523、524、527、528、529、530、531、532、533、534、537、539、541、542、543、544、545、547、548、549、551、552、553、554、555、556、557、558、559、560、561、562、563、566、567、568、569、570、571、572、573、574、576、578、579、580、581、582、583、584、585、593、624、625、626、627、628、630、631、633、635、636、637、638、639、640、641、643、645、646、647、648、649、650、651、652、654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、666、667、668、669、671、672、673、674、675、676、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、688、690、691、692、693、695、696、697、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、712、713、715、717、718、720、721、722、724、725、726、730、731、732、733、735、736、737、743、748、767、772、773、774、776及777。

[4880] 本发明的化合物显示出具有上述实际用途的优选的活性。

[4881] 在上述分析中,所有被测化合物均对CRHR1显示出约小于3μM的IC_{50}。在上述分析中,所有优选化合物均对CRHR1显示出约小于1μM的IC_{50}。

[4882] 对CRHR1的IC_{50}＜1μM的化合物如下。

[4883] 实施例3、15、18、21,25、27、30、31、32、34、43、45、50、59、61、62、63、64、65、67、68、69、73、74、80、81、91、92、94及136。

[4884] 注射CRHR2激动剂的小鼠的超声心动图分析

[4885] 从Charles River Japan采购8周龄雄性C57BL/6小鼠,以每笼6只为一组、12h明/暗周期、自由取食和饮水的条件饲养。在有意识的状态下,利用Vivo1100成像系统(FUJIFILM VisualSonics),实施经胸超声心动图检查。测定左心室收缩末内径(LVDs)及左心室舒张末内径(LVDd)以计算M模式的左心室短轴缩短率(%FS)。通过公式%FS＝(LVDd-LVDs)/LVDdx100计算%FS。测定%FS之后,用麻醉剂混合物(美托咪定、咪达唑仑、布托啡诺)麻醉动物,并在背部皮下植入,并以0.11μL/h(100ng/g/天)的注射率释放鼠尿皮质素2(PeptideInstitute)的Alzet(注册商标)渗透泵(DURECT)。植入两天后,检查尿皮质素2诱导的%FS升高,在所有组中随机选择相近数量的动物用于评价。将本发明的化合物或其载体全身给药。在投与化合物之后的合适的时间点测定了%FS的值通过参数方法实施统计分析。

[4886] 人-多非利特结合分析

[4887] 制备人HERG转染HEK293S细胞,并在室内培养。将收集的细胞悬浮在50mM的Tris-HCl(pH在4℃下为7.4)中,并用设定为最大输出的Polytron PT 1200手持式均质器在冰上进行均质化。在4℃下,以48,000xg对均质液进行了20分钟离心分离。用相同的方法,再一次对沉淀物进行了重新悬浮、均质化及离心分离。将最终的沉淀物重新悬浮在适当容积的50mM的Tris-HCl、10mM的KCl、1mM的$MgCl_2$(pH在4℃下为7.4)中,进行均质化,进行等分并保存在-80℃直至使用。在利用BCA蛋白定量试剂盒(PIERCE)和ARVOsx酶标仪(Wallac)的蛋白浓度检测中使用等分的膜馏分。在384孔板上,以30μL的总容积实施了结合分析。通过PHERAstar(BMG LABTECH),利用荧光偏振技术测定活性。在室温下,利用10μL的荧光配体(6nM Cy3B标记多非利特衍生物)和10μL的均质膜(6μg蛋白质)培养10μL的被测化合物120分钟。在最终浓度中,通过10μM的E4031确定非特异性结合。

[4888] 所有被测本发明的化合物均显示出在人多非利特结合中的IC_{50}值大于CRHR1和/或CRHR2分析中的IC_{50}值。人多非利特结合活性中的高IC_{50}值可降低发生心血管不良事件的风险。

[4889] 代谢稳定性分析:

[4890] 人肝微粒体(HLM)的半衰期

[4891] 在37℃下,利用3.3mM的$MgCl_2$和0.78mg/mL的HLM(HL101)或0.74mg/mL的HLM(Gentest UltraPool 150),在100mM磷酸钾缓冲液(pH为7.4)中并在96深孔板中培养被测化合物(1μM)。将反应混合物分成两组,即分成非P450组和P450组。仅向P450组的反应混合物添加了NADPH。(也可以使用NADPH生成体系来替代NADPH。)在0、10、30及60分钟时间点收集P450组的等分试样,其中0分钟表示NADPH被添加到P450组的反应混合物的时刻。在-10及65分钟时间点收集非P450组的等分试样。用含内标物的乙腈溶液对收集的等分试样进行了萃取。在离心机中对沉淀的蛋白质进行离心分离(2000rpm,15min)。利用LC/MS/MS系统测定

上清液的化合物浓度。

[4892] 通过绘制化合物/内标物与时间的峰面积比率的自然对数来获得半衰期值。通过各点的最佳拟合线的斜率表示代谢率(k)。用下述式将其转换成半衰期值:半衰期=ln 2/k

[4893] 本发明的化合物显示出具有上述实际用途的优选的稳定性。

[4894] 药物交互作用分析

[4895] 该方法主要包括在各化合物3μM中确定抑制从探针药物(他克林(Sigma A3773-1G)2μM、右美沙芬(Sigma D-9684)5μM、双氯芬酸(Sigma D-6899-10G)5μM及咪达唑仑(ULTRAFINE UC-429)2μM)产生代谢物的抑制率。

[4896] 更具体而言,如下进行分析:在作为受体的包含0.1mg蛋白质/mL的人肝微粒体、100mM磷酸钾缓冲液(pH为7.4)、1mM的$MgCl_2$及探针药物的混合物170μL中,将化合物(60μM,10μL)预培养5分钟。通过添加20μL的10mM NADPH(还使用了包含10mM $NADP^+$、50mM DL-异柠檬酸及10U/mL的异柠檬酸脱氢酶的NADPH生成体系20μL)而开始反应。将评价用板在37℃下培养。在适当的时间点(例如8分钟)向培养溶液添加乙腈。

[4897] 利用LC/MS/MS系统测定上清液的代谢产物浓度。

[4898] 在存在/不存在被测化合物的条件下,根据代谢产物的形成率%说明药物交互作用程度。

[4899] 本发明的化合物显示出具有上述实际用途的优选的结果。

[4900] 血浆蛋白结合分析

[4901] 利用96孔板型装置,通过平衡透析法测定被测化合物(1μM)的血浆蛋白结合。将HTD96a(注册商标)、再生纤维素膜(截留分子量12,000～14,000,22mmx120mm)在蒸馏水中浸泡一夜,之后在30%乙醇中浸泡15分钟,最后在透析缓冲液(Dulbecco磷酸盐缓冲液,pH为7.4)中浸泡20分钟。使用了人、SD大鼠及比格犬的冷冻血浆。利用透析装置,在各孔的一侧添加化合物-复合血浆150μL,并在各孔的另一侧添加透析缓冲液150μL。在37℃、150rpm的条件下培养4小时之后,对等分血浆和缓冲液进行取样。用含内标化合物的300μL乙腈对血浆及缓冲液中的化合物进行萃取以用于分析。通过LC/MS/MS分析测定化合物的浓度。

[4902] 通过下述公式(A)或(B)计算未结合化合物的馏分。

[4903] [数学式1]

[4904] (A)=1-{([血浆]$_{eq}$-[缓冲液]$_{eq}$)/([血浆]$_{eq}$)}

[4905] 其中,[血浆]$_{eq}$及[缓冲液]$_{eq}$分别是血浆及缓冲液中的化合物的浓度。

[4906] [数学式2]

[4907] (B) $$fu(\%)=\frac{Cb/Cis,b\times 4}{Cp/Cis,p\times 3/3}\times 100$$

[4908] 其中,Cp是血浆试样中的化合物峰面积;

[4909] Cis,p是血浆试样中的内标物峰面积;

[4910] Cb是缓冲液试样中的化合物峰面积;

[4911] Cis,b是缓冲液试样中的内标物峰面积;

[4912] 4及4/3分别是血浆及缓冲液中的稀释率的倒数。

[4913] 本发明的化合物显示出具有实际用途的优选的血浆蛋白结合性。

[4914] 平衡水溶性分析

[4915] 将个化合物的DMSO溶液(2μL,30mM)分配到玻璃底96孔盘的各孔中。向各孔中添加磷酸钾缓冲溶液(50mM,198μL,pH为6.5),并在37℃下,旋转振动培养24小时。在2000g离心分离5分钟之后,利用聚碳酸酯Isopore膜过滤上清液。通过常规梯度HPLC方法(J.Pharm.Sci.2006、95、2115-2122)测定试样浓度。

[4916] 本发明的化合物显示出具有上述实际用途的优选的水溶性。

[4917] 在本申请中引用的包括公开的专利、专利申请及期刊文章等所有出版物,通过参考将其整体引入本说明书中。通过参考公开的实施例如上说明了本发明,但本领域技术人员应易于理解具体试验的详细内容仅用于说明本发明。只要不脱离本发明的主旨,则能够进行各种修改。因此,本发明只受到上述权利要求的限定。

[4918] 工业实用性

[4919] 本发明的稠合环状脲衍生物可用于治疗CRHR1和/或CRHR2相关的各种病症。