(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115348961 B
(45)授权公告日 2025.03.04

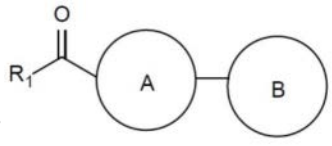
(21)申请号 202180025726.9
(22)申请日 2021.02.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115348961 A
(43)申请公布日 2022.11.15
(30)优先权数据
202041006146 2020.02.12 IN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/017554 2021.02.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/163254 EN 2021.08.19
(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 K·塞尔万库马 V·R·派迪
S·坦加蒂鲁帕蒂 V·库马尔厘米
T·R·阿拉让吉 M·R·苏拉
K·马哈德武 R·K·西斯特拉
P·阿加瓦尔
A·M·苏比亚·卡鲁皮亚
J·S·奈尔 O·莫兰普迪
M·潘达 J·A·迪诺
R·J·切尼 J·V·当西亚
D·S·加德纳 T·G·M·达哈
A·G·罗斯 P·E·戈尔米斯基
朱潇 B·M·塞拉斯基
A·H·安特罗普 牛德强 朱振东
苗果斌 J·H·库尔沃
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 19/00(2006.01)
C07D 407/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
(56)对比文件
CN 104470919 A,2015.03.25
CN 107849015 A,2018.03.27
WO 2017100601 A1,2017.06.15 (续)
审查员 吴姗姗
权利要求书28页 说明书511页

(54)发明名称

杂环PAD4抑制剂

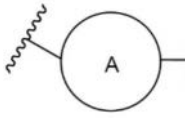
(57)摘要

本发明大体上涉及作为PAD4的抑制剂的式(Ia)的经取代杂环化合物、制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物以及这些化合物在治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症中的用途。

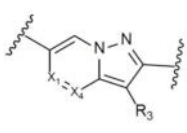


其中

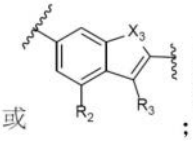
(Ia)



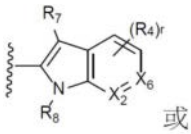
为



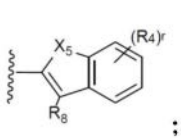
或



为



或



且X_1至X_6及R_1至R_8以及其他变量如本文所定义。

CN 115348961 B

[转续页]

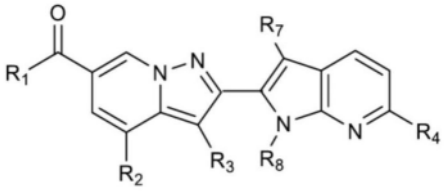
[接上页]

(56)对比文件

WO 2019077631 A1,2019.04.25

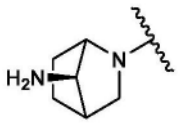
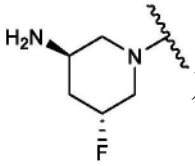
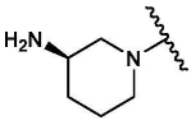
Zhengwei Guo等.Synthesis of reversible PAD4 inhibitors via copper-catalyzed C-H arylation of benzimidazole.《Sci China Chem》.第62卷(第5期),592-596.

1.一种式(IIa)化合物：



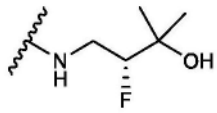
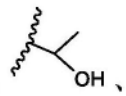
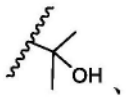
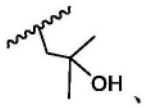
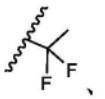
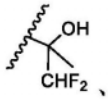
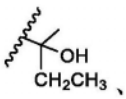
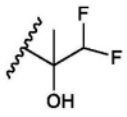
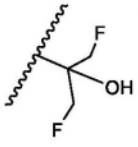
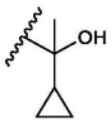
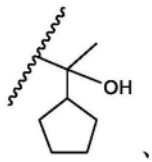
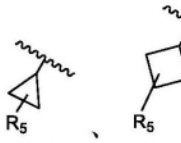
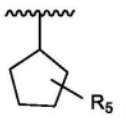
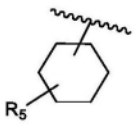
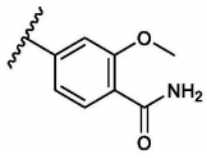
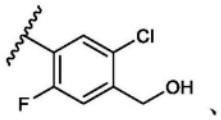
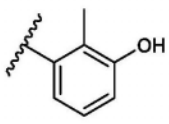
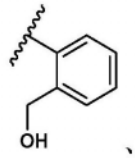
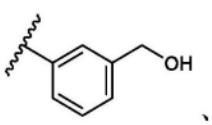
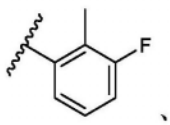
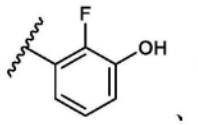
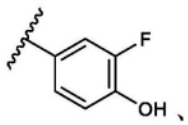
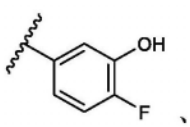
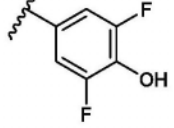
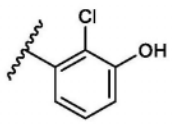
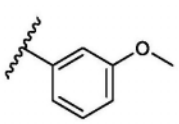
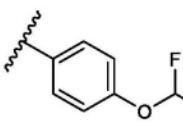
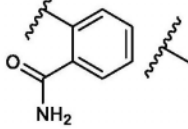
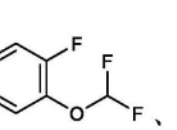
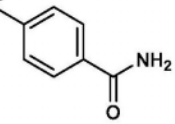
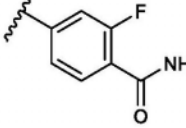
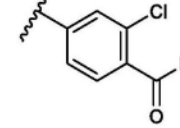
或其药学上可接受的盐,其中：

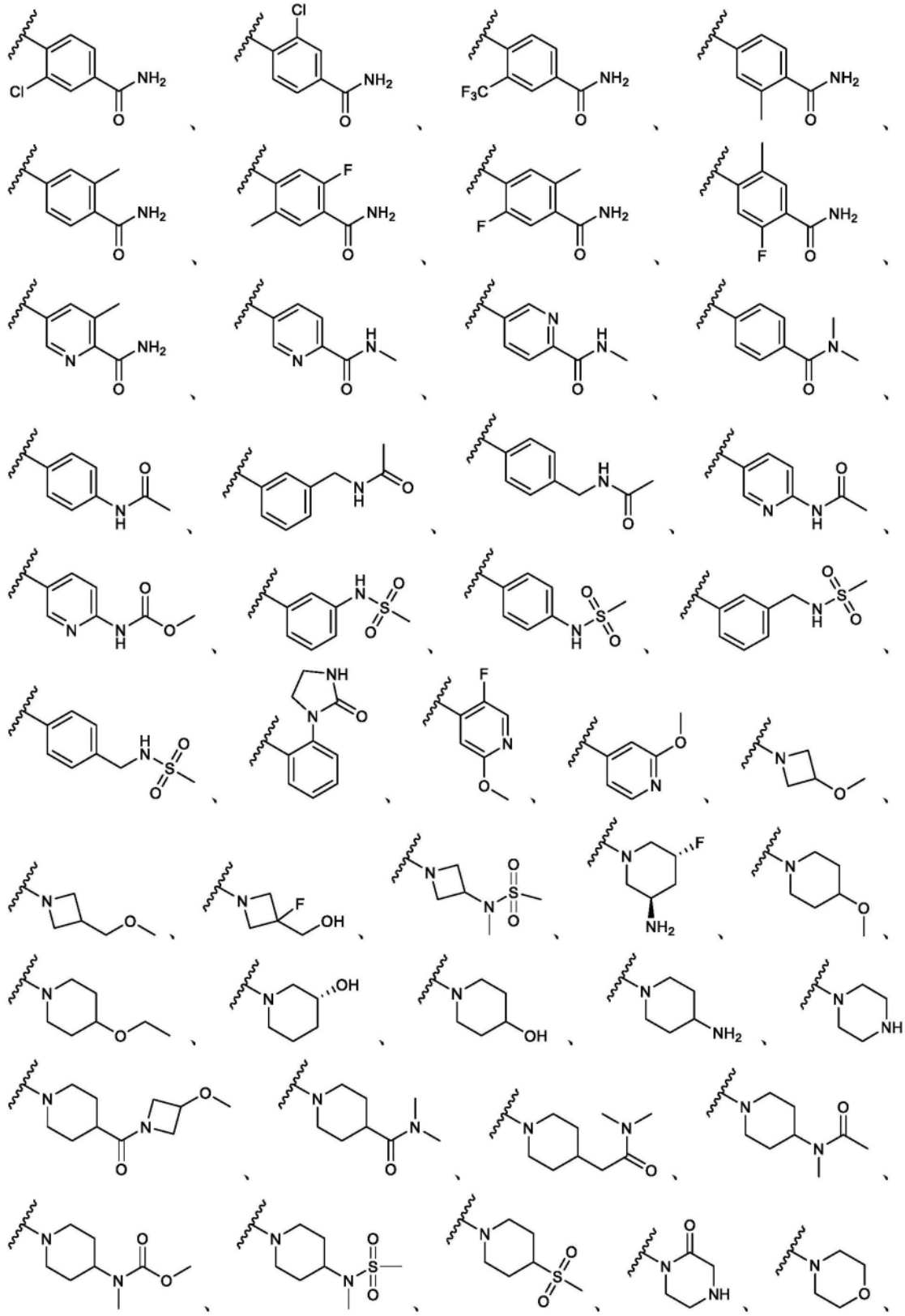
(IIa)

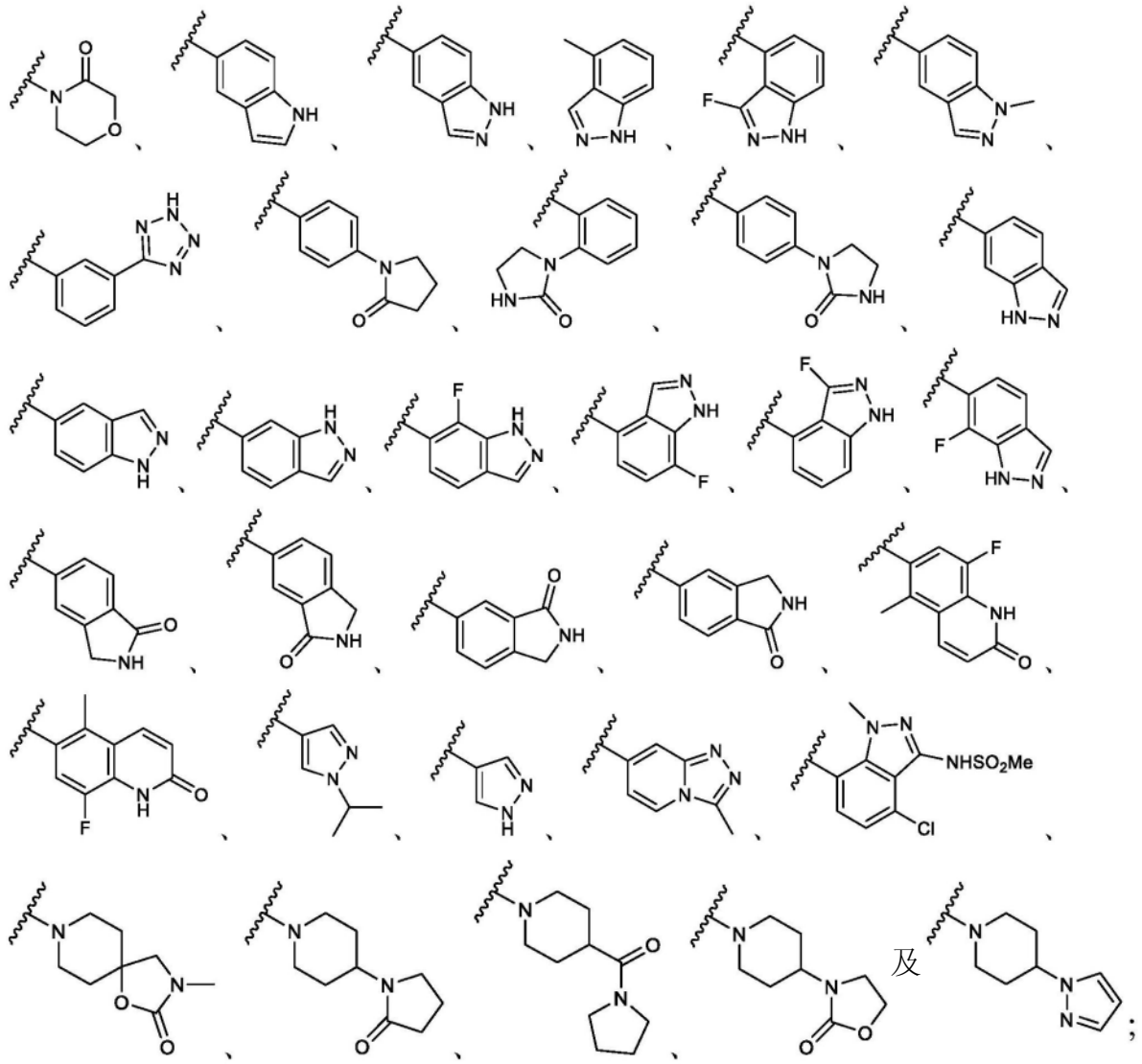
R_1独立地选自  、  及  ；

R_2独立地选自H、F、Cl及OCH_3；

R_3为CH_3；

R_4独立地选自H、F、Cl、C_{1-5}烷基、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、



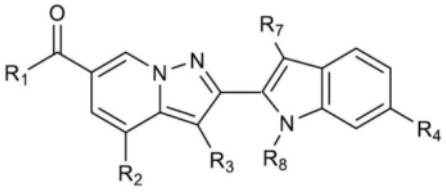


R_5为H;

R_7为H;且

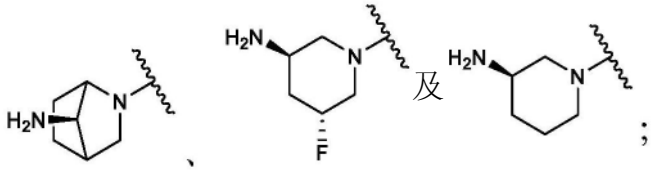
R_8为经一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-3}烷基。

2.一种式(IIIa)化合物:



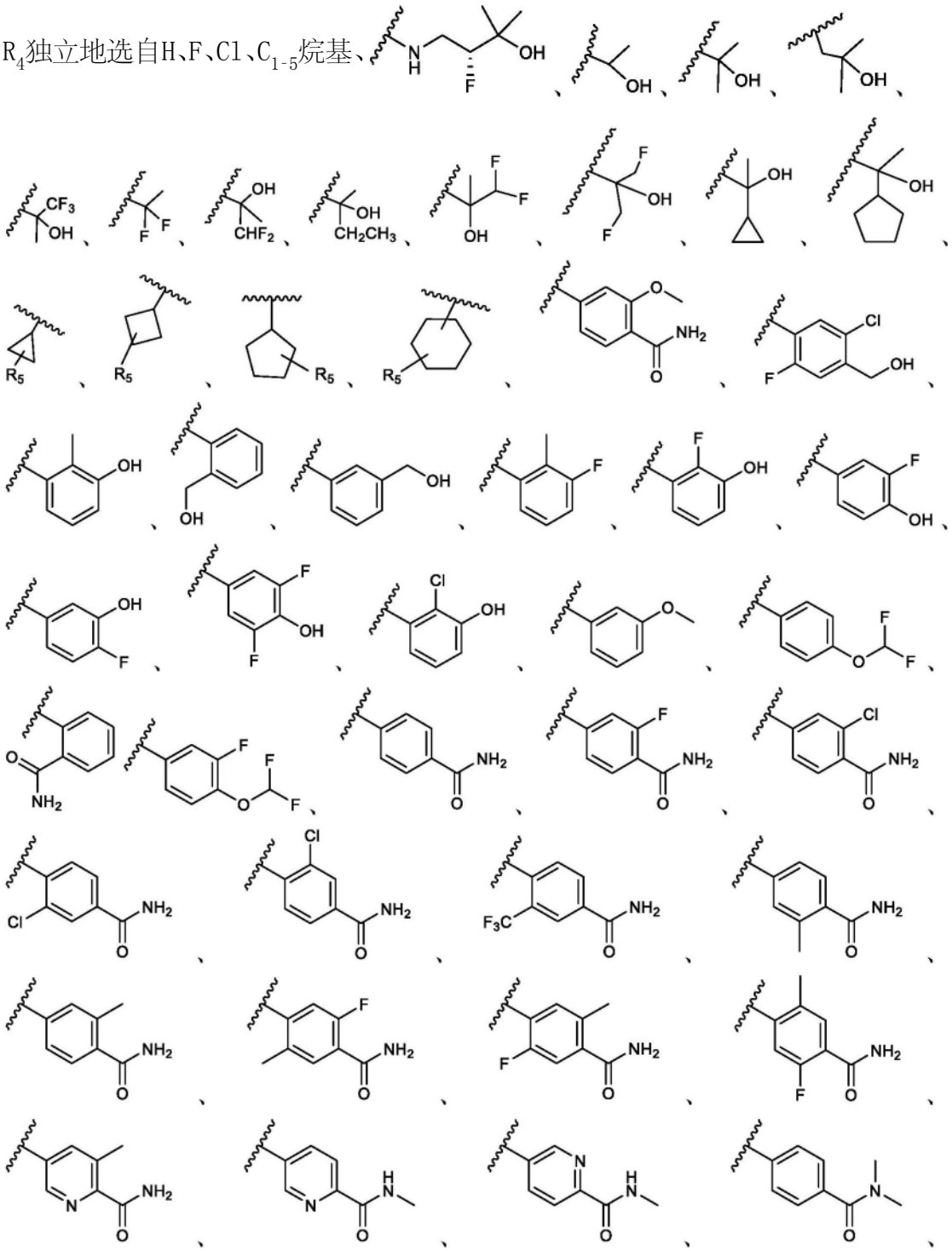
(IIIa)

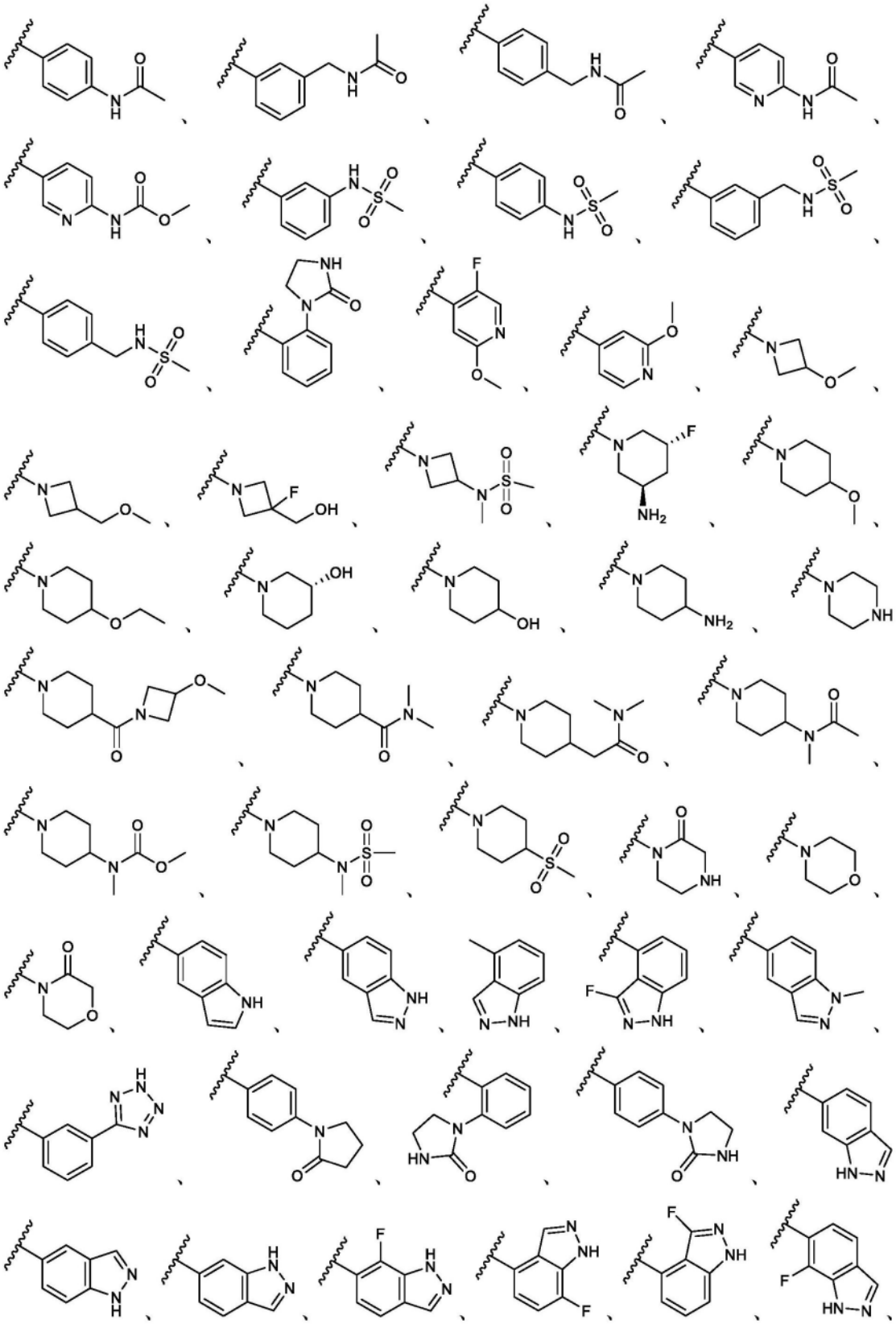
或其药学上可接受的盐,其中:

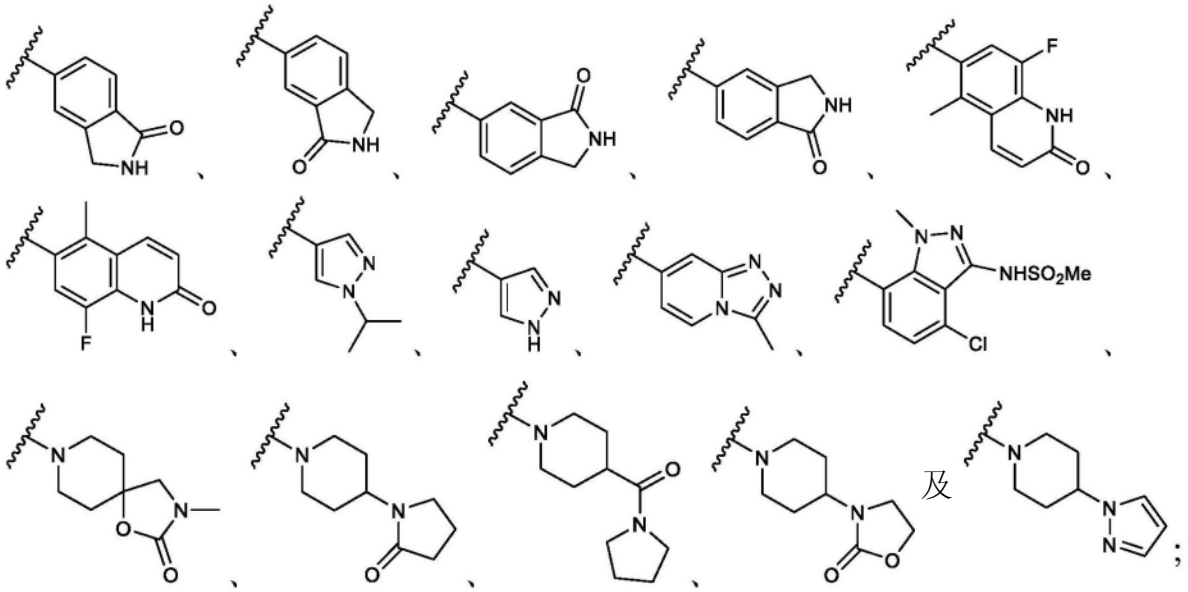
R_1独立地选自  ;

R_2独立地选自H、F、Cl及OCH_3;

R_3为CH_3；

R_4独立地选自H、F、Cl、C_{1-5}烷基、 



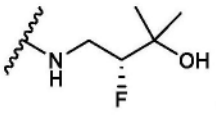
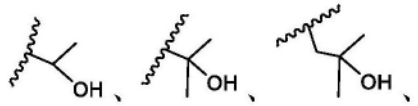
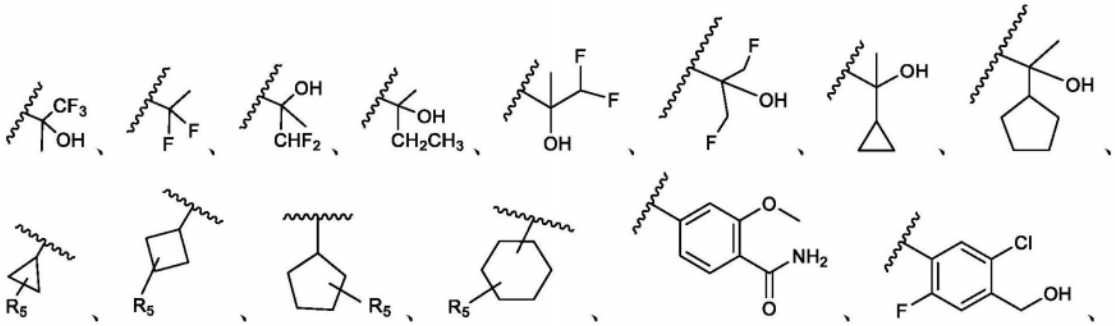
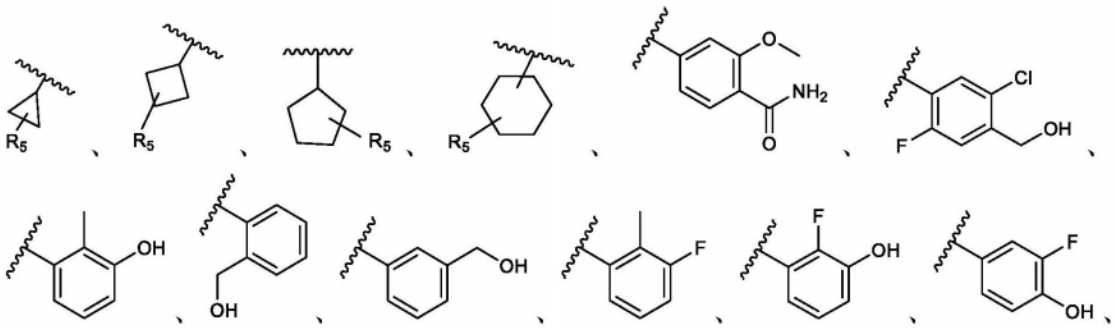
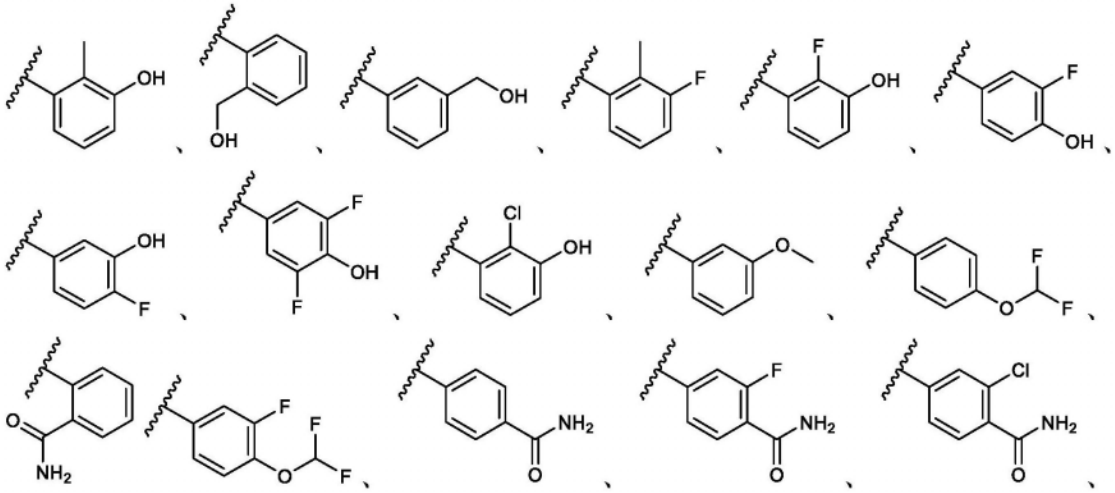


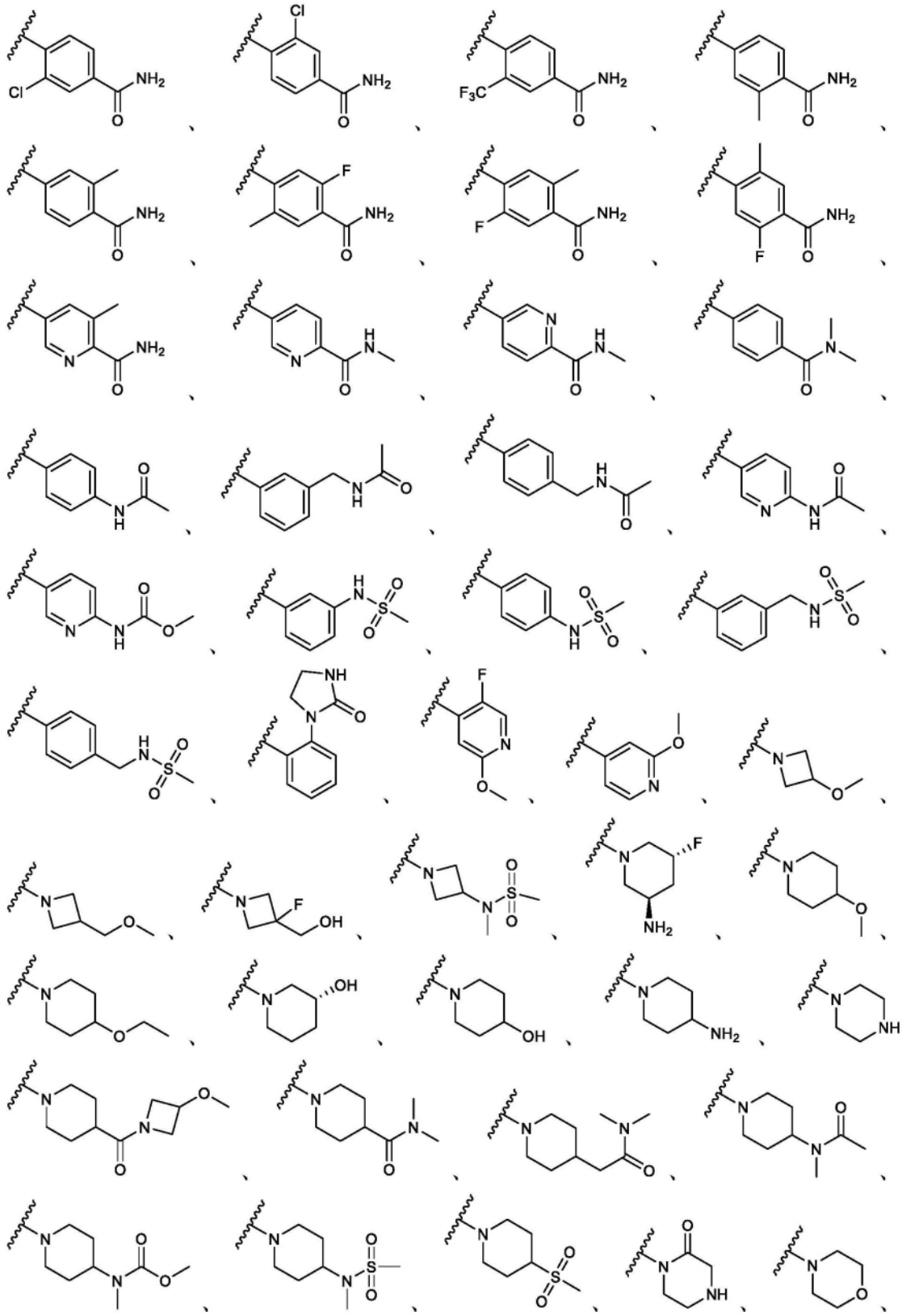
R_5为H;

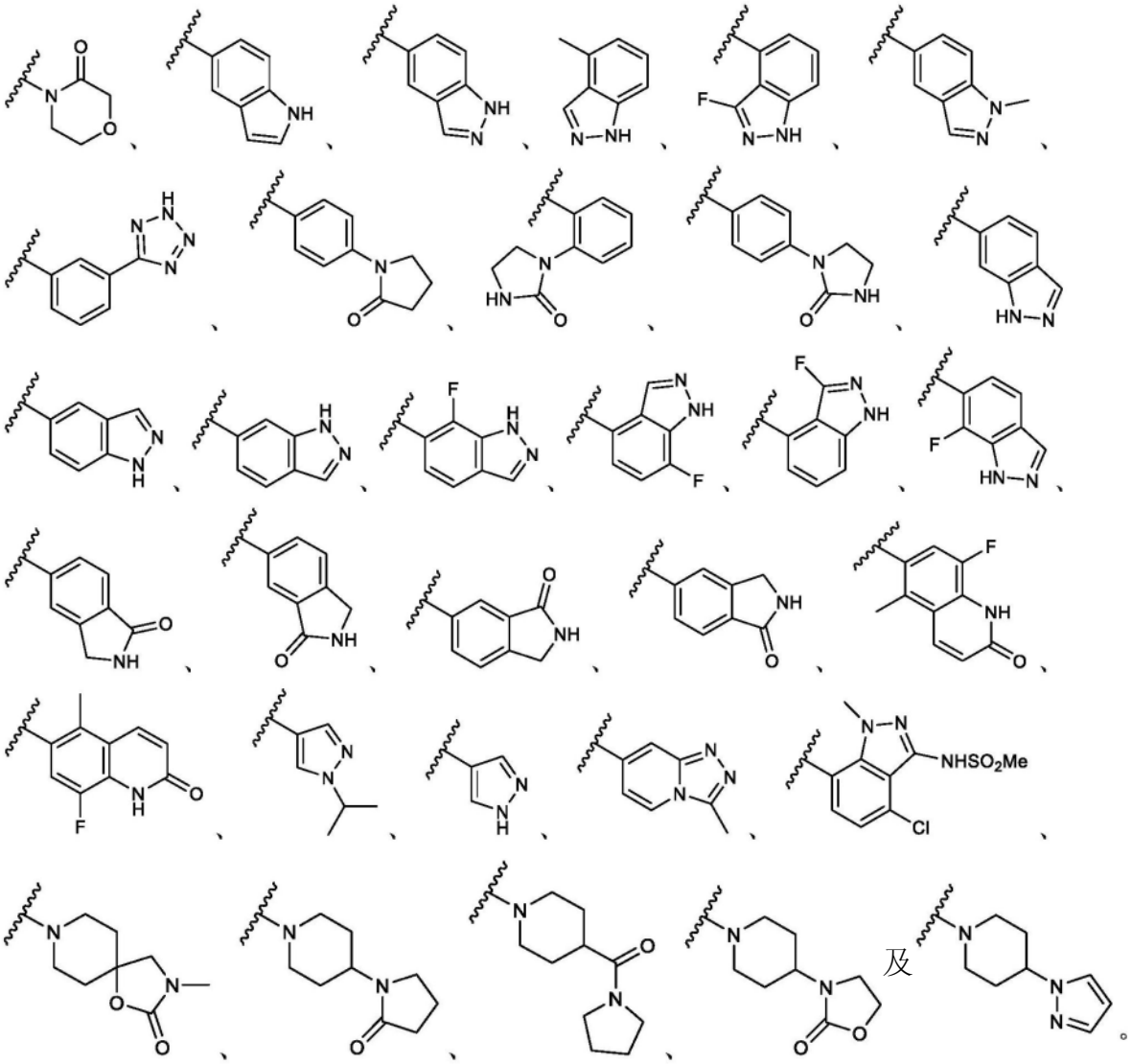
R_7为H;且

R_8为经一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-3}烷基。

3.如权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

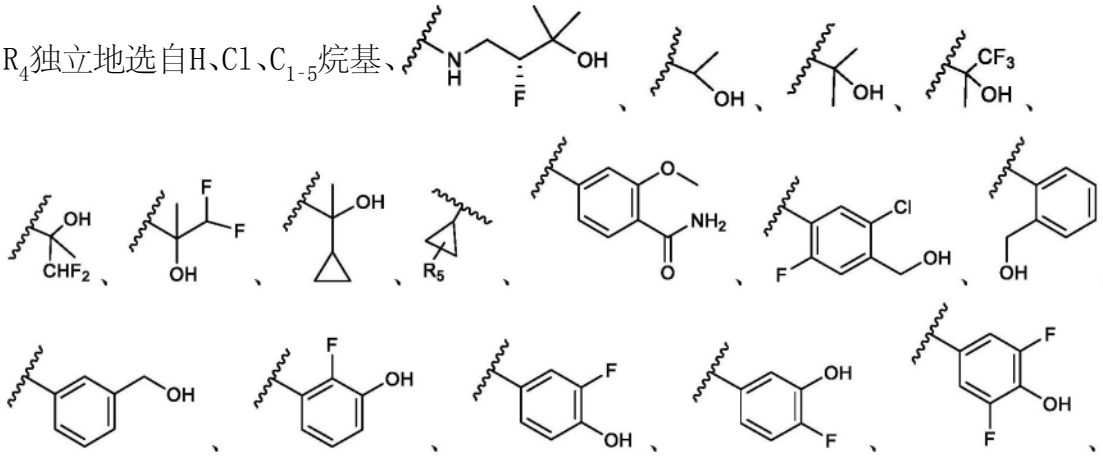
R_4独立地选自H、Cl、C_{1-5}烷基、  、  、  、  、 

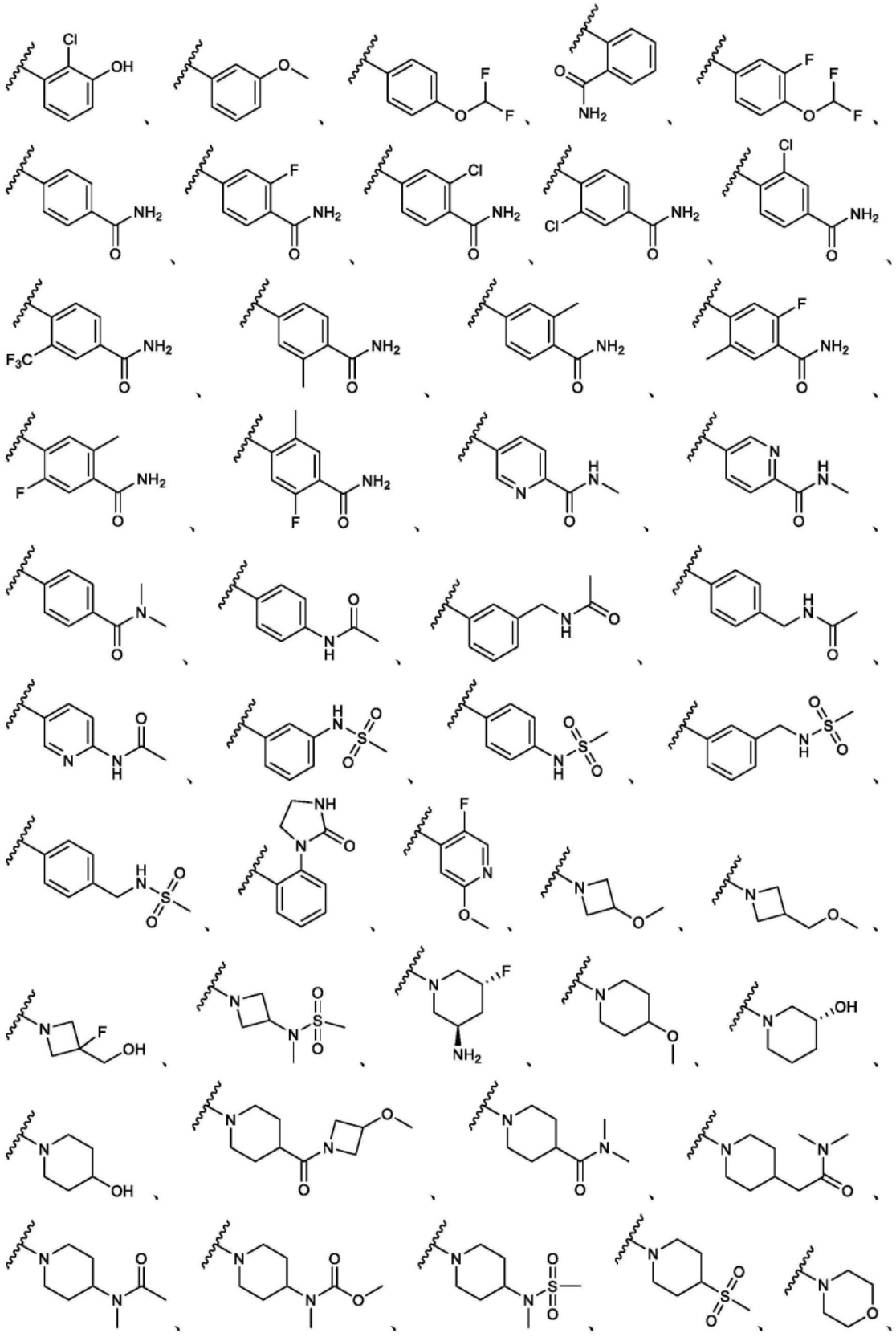


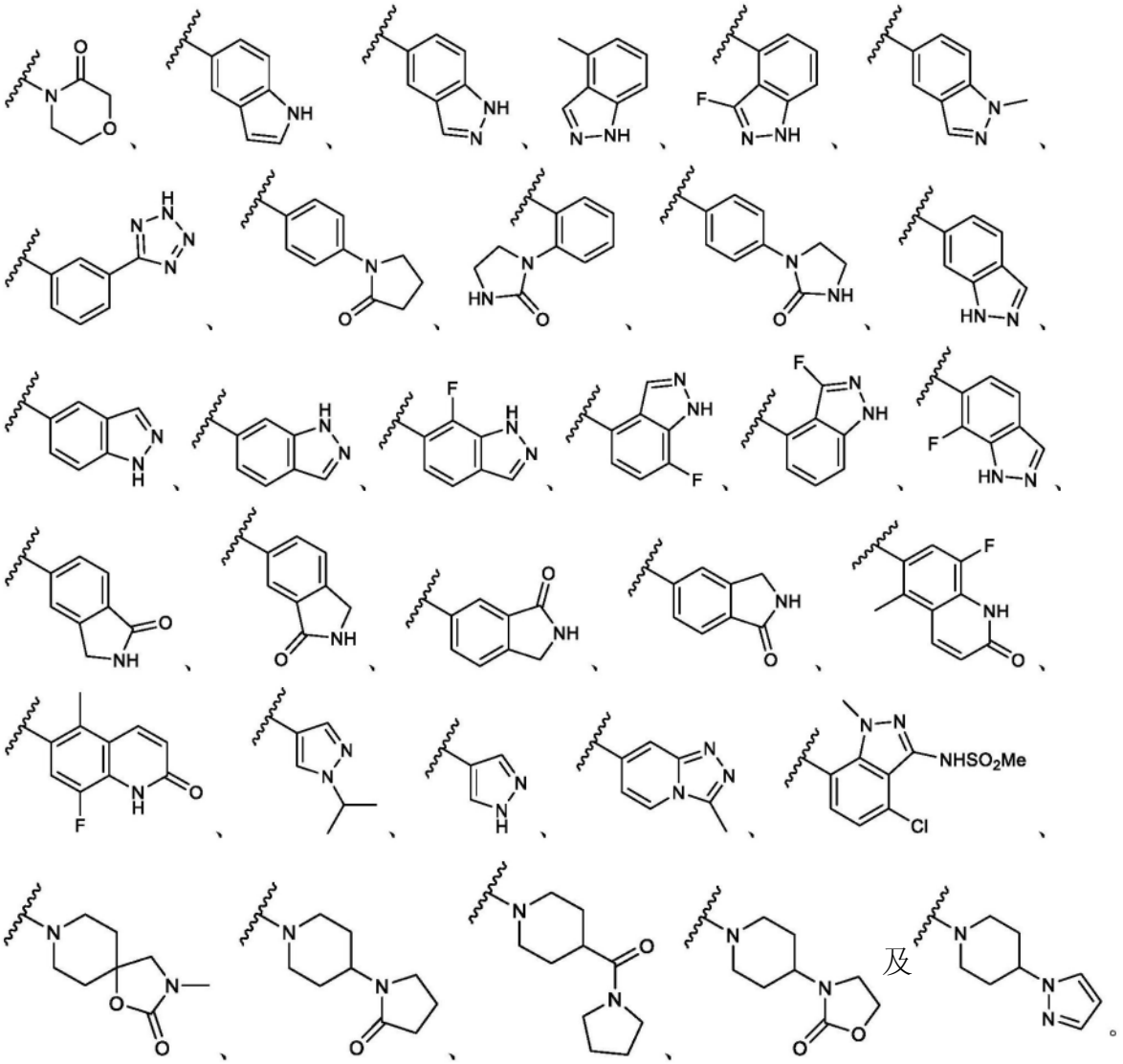


4.如权利要求3的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_4独立地选自H、Cl、C_{1-5}烷基、

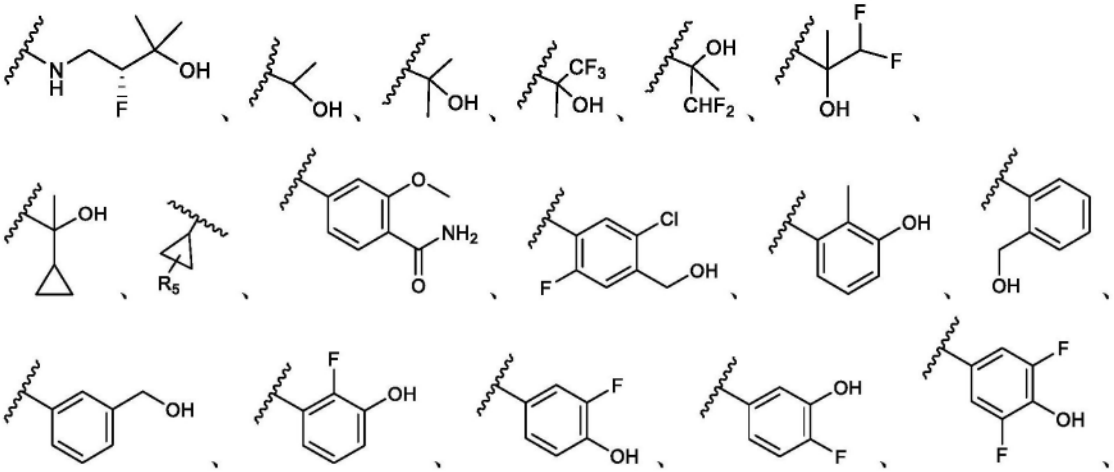


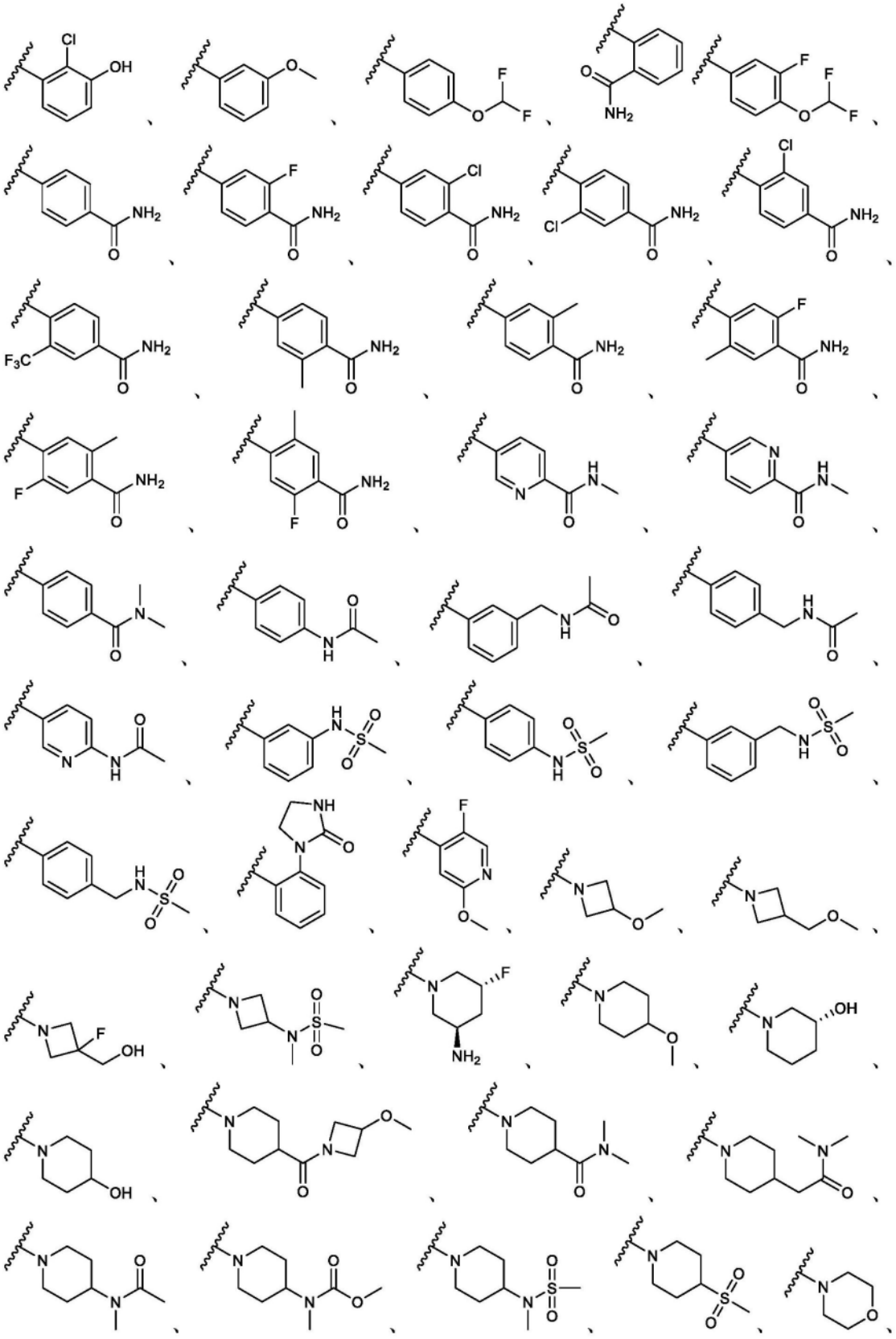


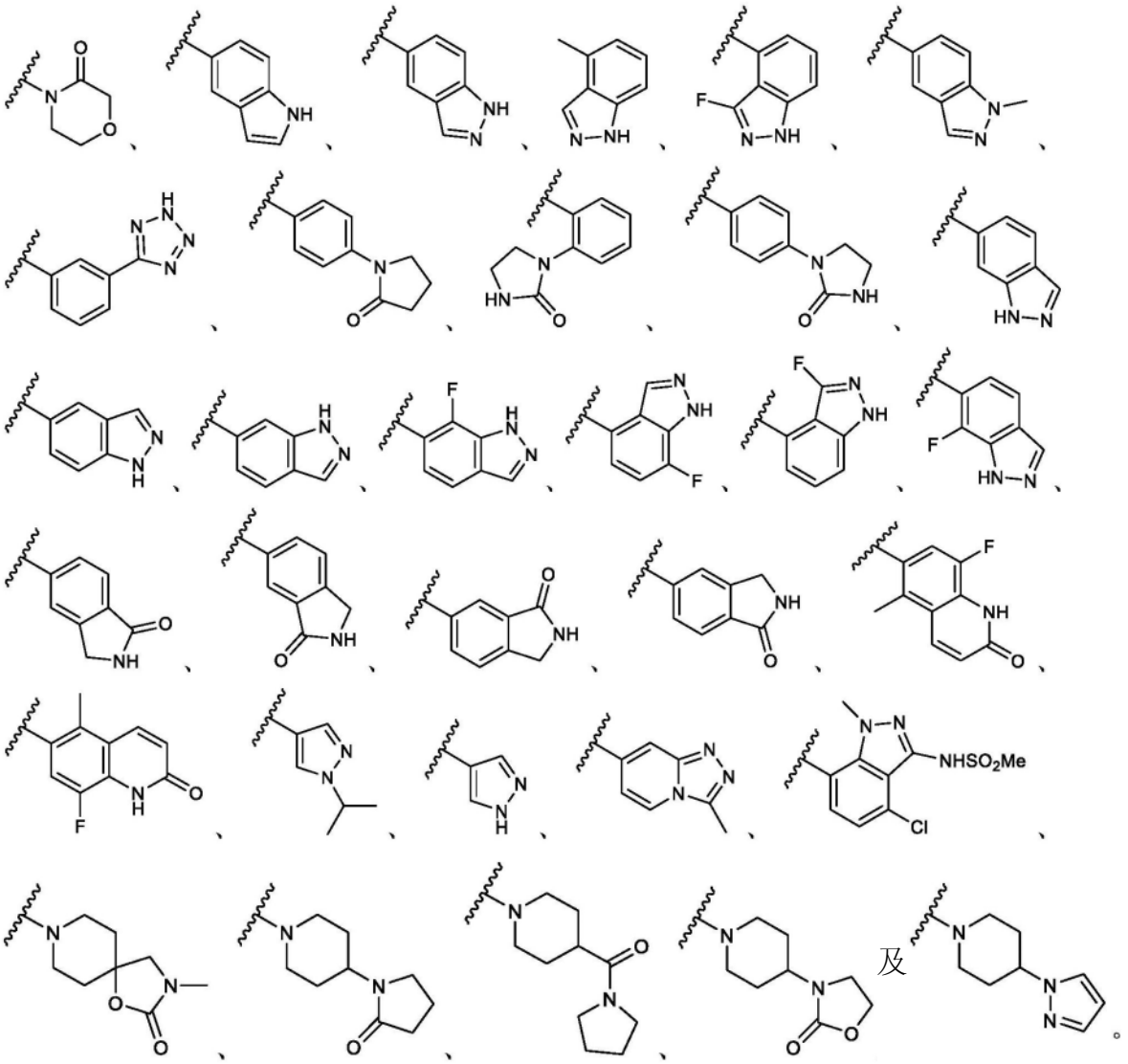


及

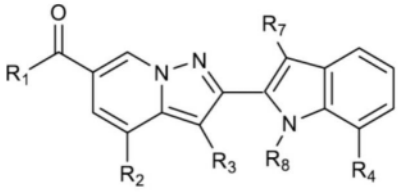
5.如权利要求4的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R_4独立地选自





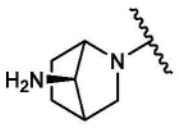
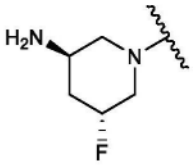
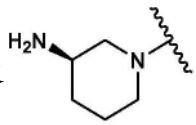


6.一种式(IVa)化合物：



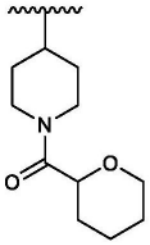
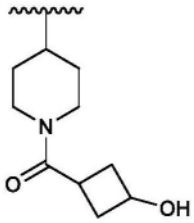
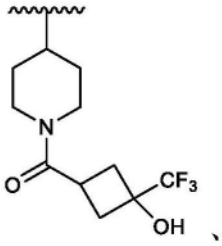
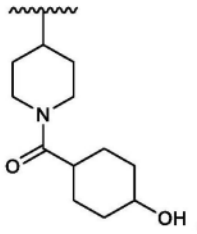
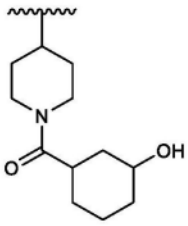
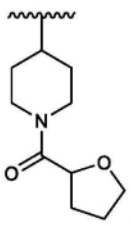
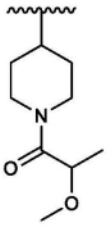
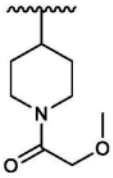
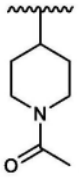
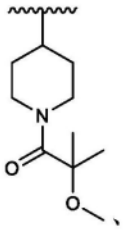
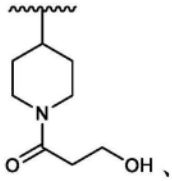
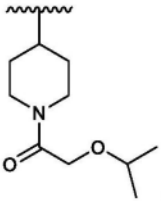
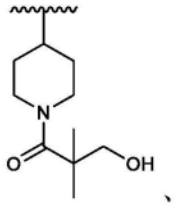
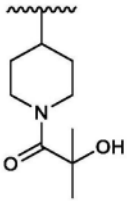
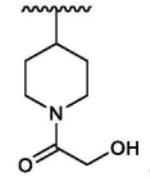
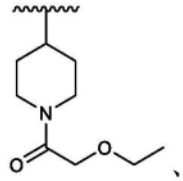
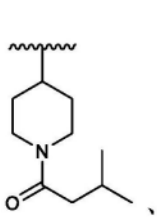
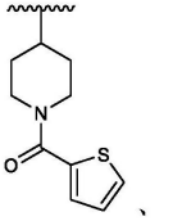
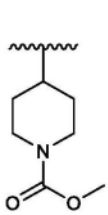
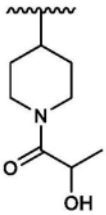
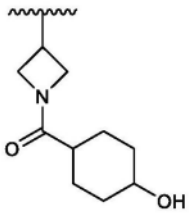
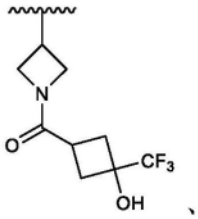
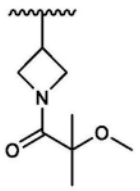
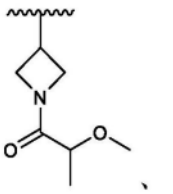
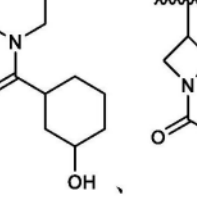
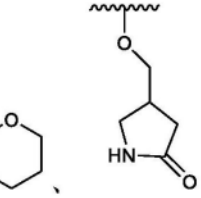
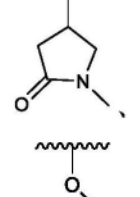
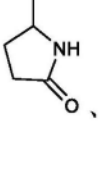
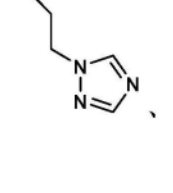
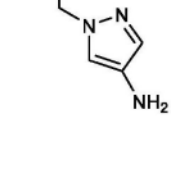
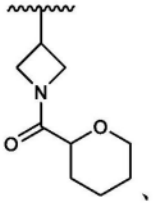
(IVa)

或其药学上可接受的盐,其中：

R_1独立地选自   及  ；

R_2独立地选自H、F、Cl及OCH_3；

R_3为CH_3；

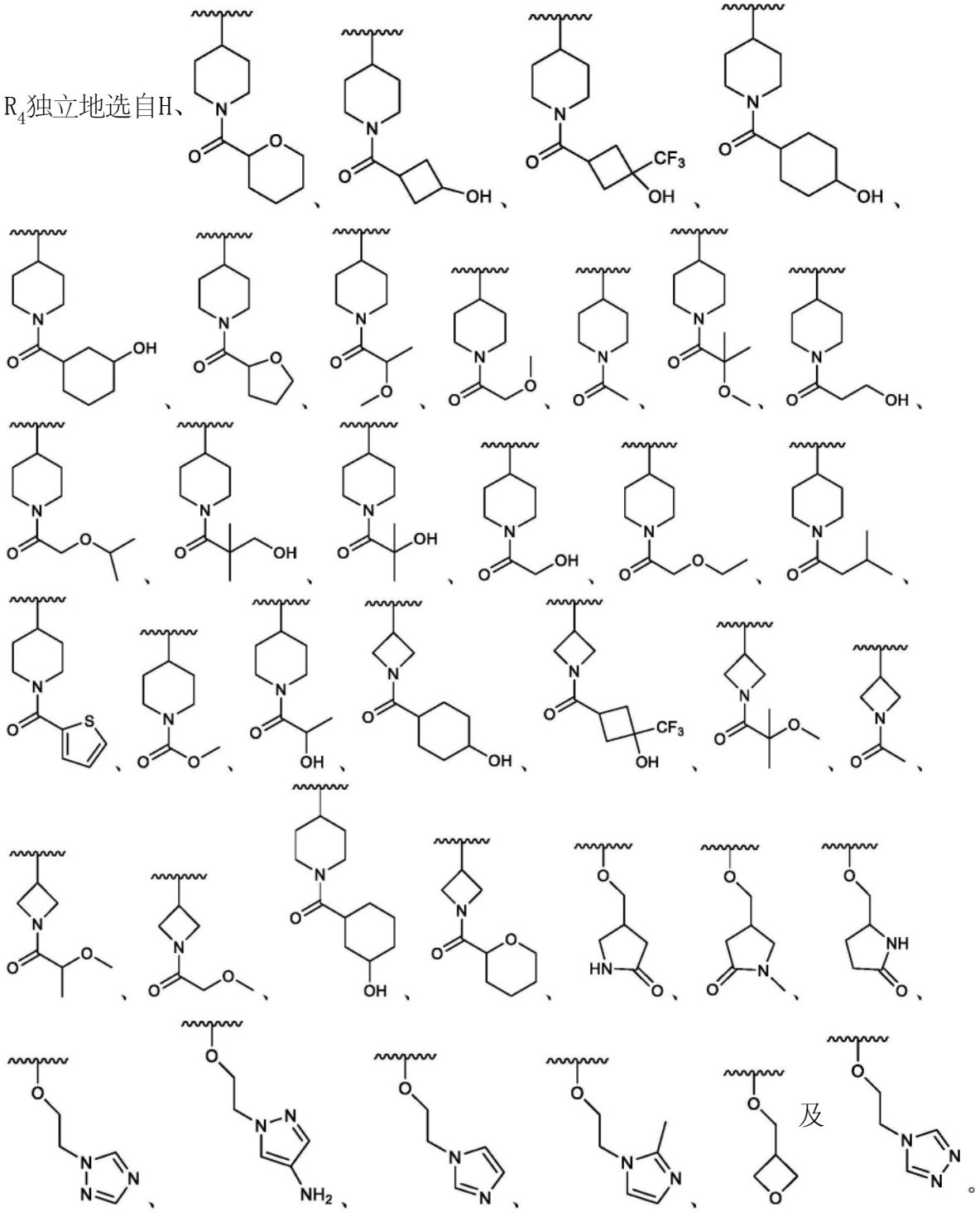
R_4独立地选自H、F、Cl、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、、、、  、、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、、、、、、、、、及；

R_7为H；且

R_8为经环丙基取代的C_{1-2}烷基。

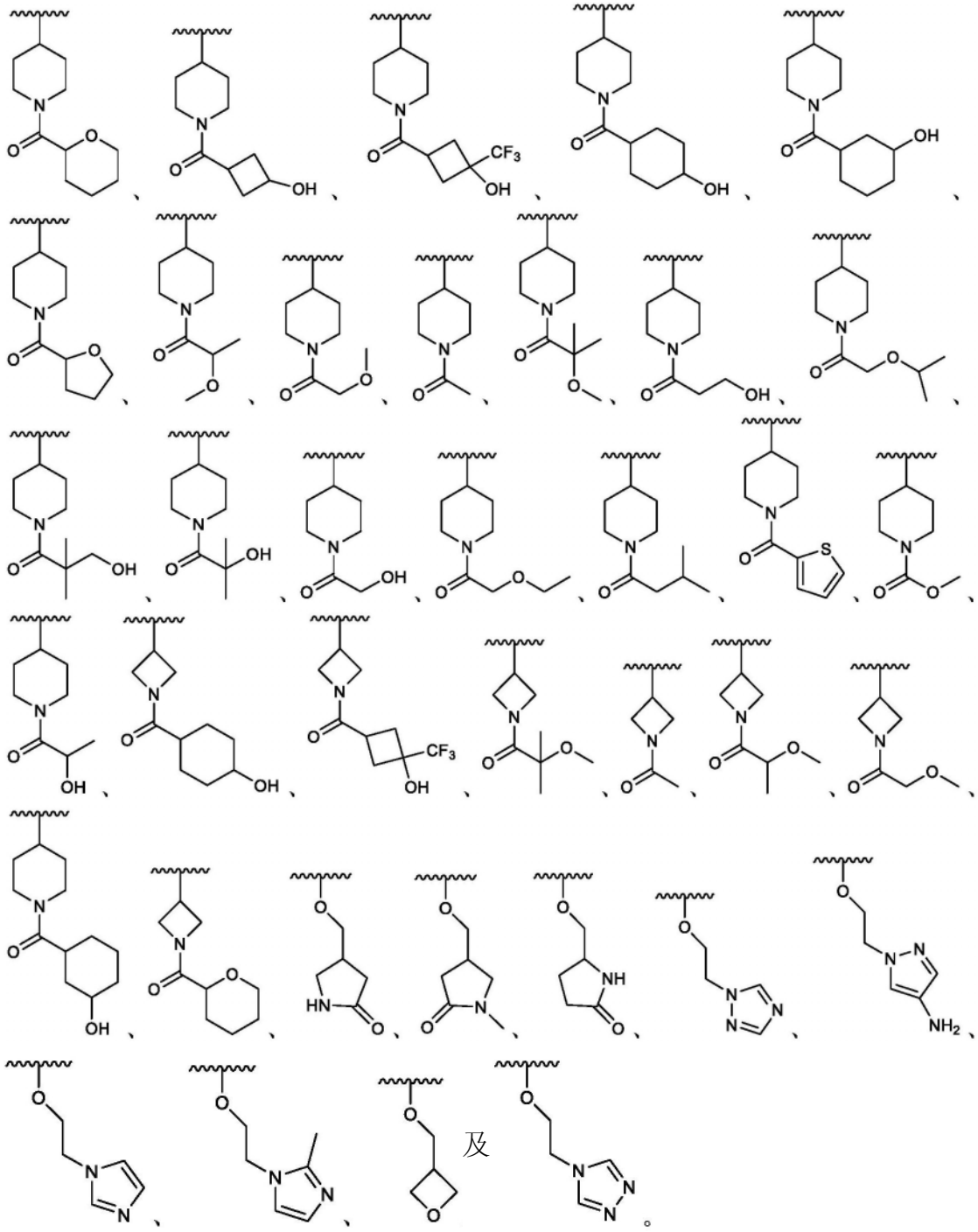
7.如权利要求6的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

R_2独立地选自H及OCH_3；且

R_4独立地选自H、  及。

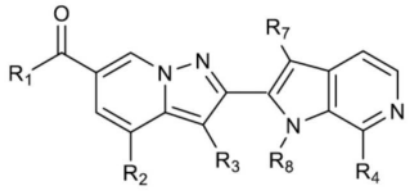
8.如权利要求7的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_4独立地选自

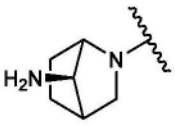
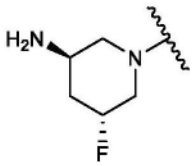
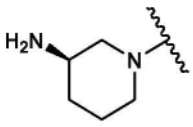


及

9.一种式(Va)化合物:

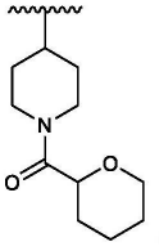
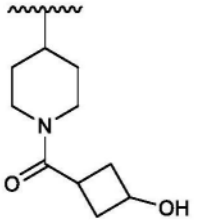
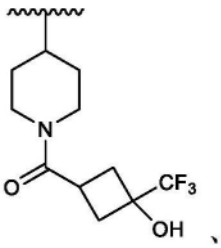


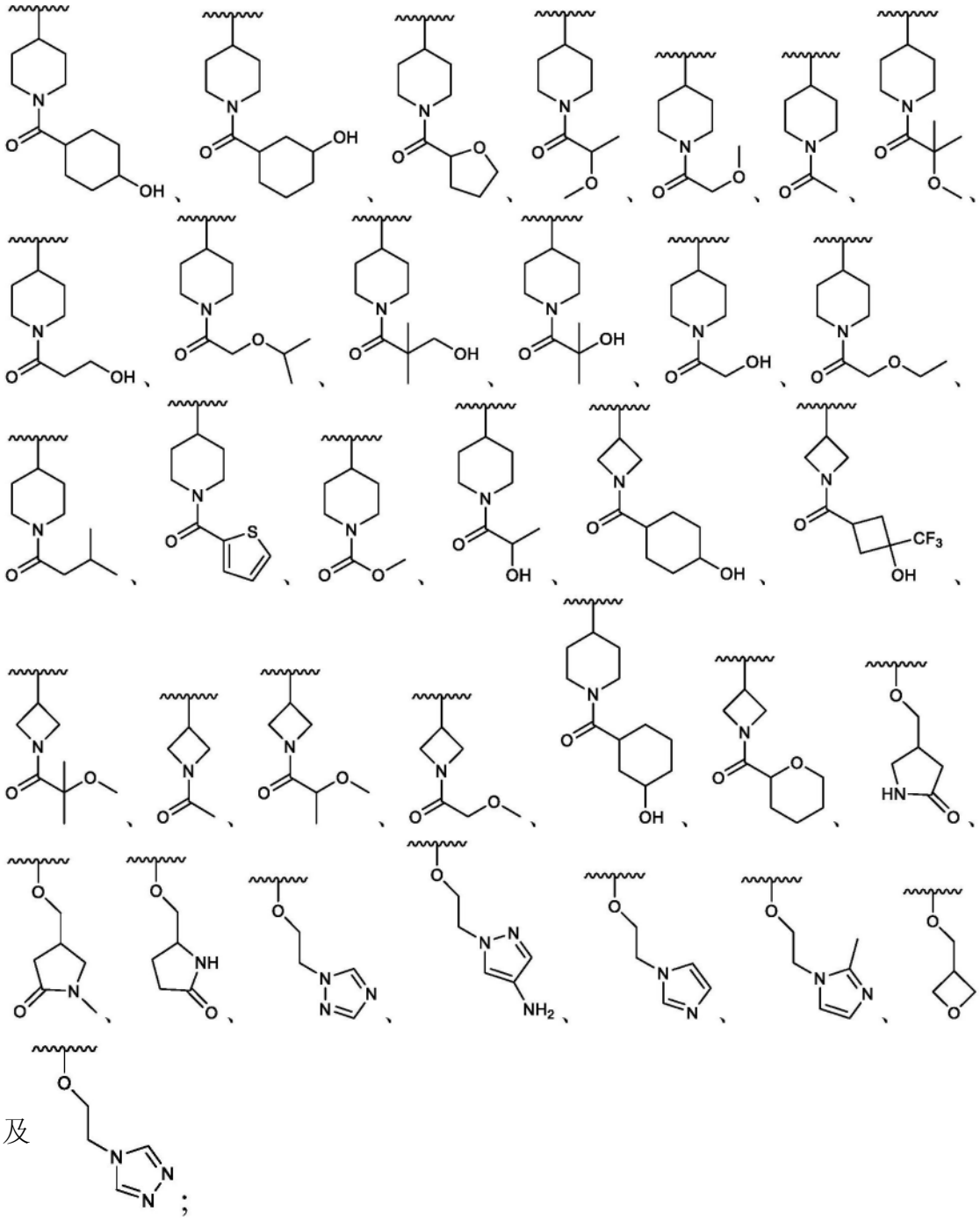
(Va)

或其药学上可接受的盐，其中：R_1独立地选自  、  及  ；

R_2独立地选自H及OCH_3；

R_3为CH_3；

R_4独立地选自H、F、Cl、  、  、  、

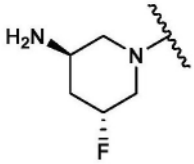
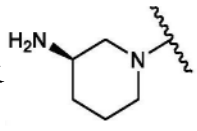


及

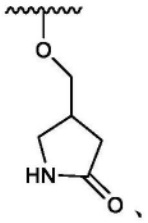
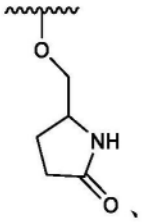
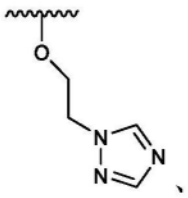
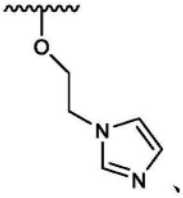
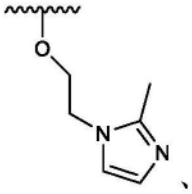
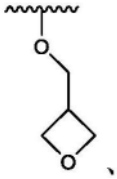
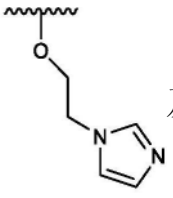
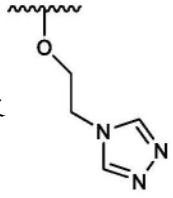
R_7为H;且

R_8为任选经环丙基取代的C_{1-2}烷基。

10.如权利要求9的化合物,或其药学上可接受的盐,其中;

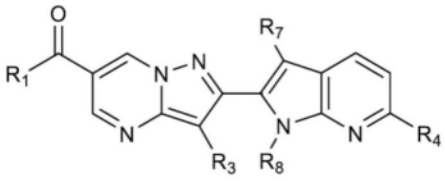
R_1独立地选自  及  ;

R_2为OCH_3;

R_4独立地选自  、  、  、  、  、  、  及  且

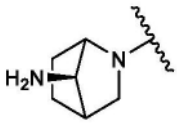
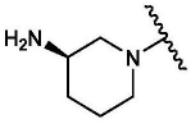
R_8为经环丙基取代的C_{1-2}烷基。

11.一种式(VIa)化合物：

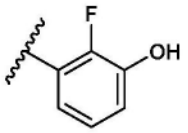
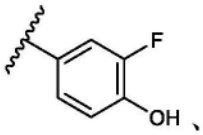
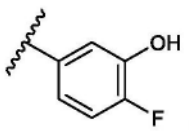
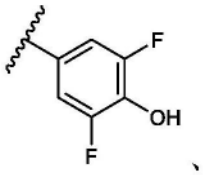
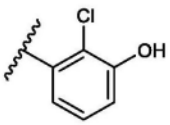
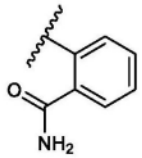
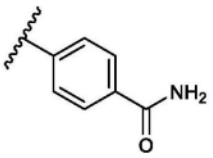
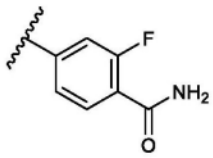
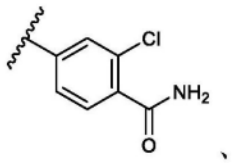
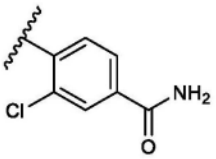
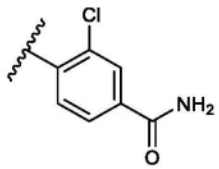
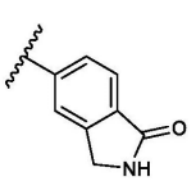
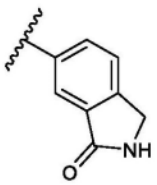
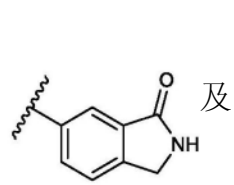
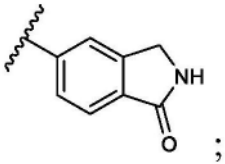


(VIa)

或其药学上可接受的盐,其中：

R_1独立地选自  及  ；

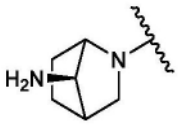
R_3为CH_3；

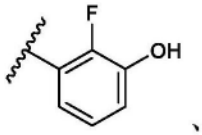
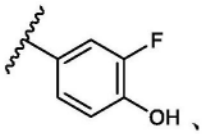
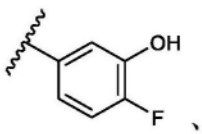
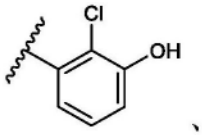
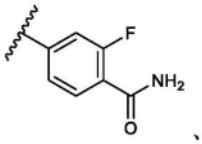
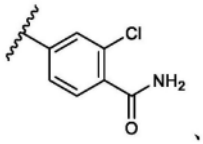
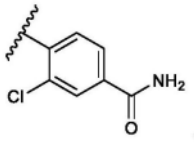
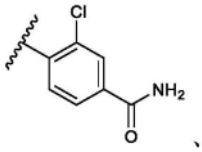
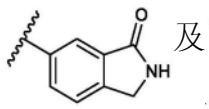
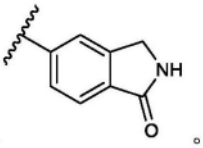
R_4独立地选自F、Cl、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；

R_7为H;且

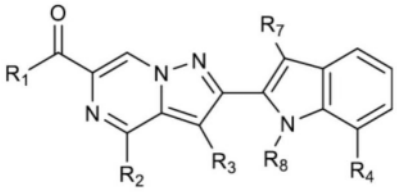
R_8为经环丙基取代的C_{1-2}烷基。

12.如权利要求11的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R_1为  且;

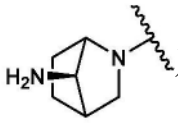
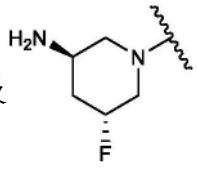
R_4独立地选自F、Cl、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  。

13.一种式(VII)化合物:



(VII)

或其药学上可接受的盐,其中:

R_1独立地选自  及  ;

R_2为OCH_3;

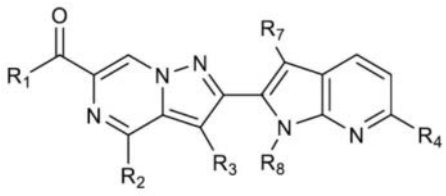
R_3为CH_3;

R_4为H;

R_7为H;且

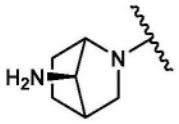
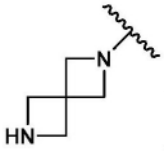
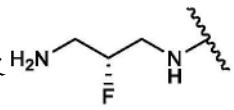
R_8为经一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基。

14.一种式(VIII)化合物:



(VIII)

或其药学上可接受的盐,其中:

R_1独立地选自  、  及  ；R_2为OCH_3；

R_3为CH_3；

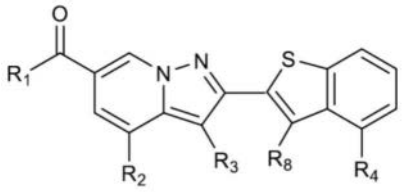
R_4为H；

R_7为H；且

R_8为经一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基。

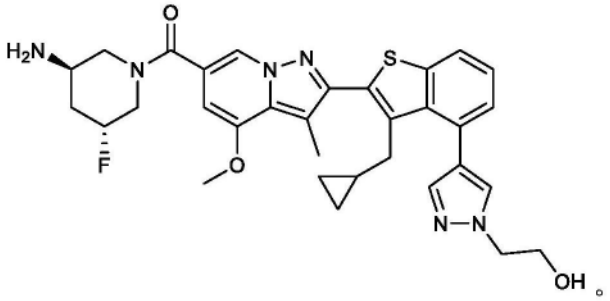
15.如权利要求14的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：R_8为经一个C_{3-6}环烷基取代的甲基。

16.一种式(XIII)化合物：



(XIII)

或其药学上可接受的盐，所述化合物为：

 。

17.一种化合物，或其药学上可接受的盐，其选自：

5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]-庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮；

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮；

5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮；

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮；

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮；

3((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮；

5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-

a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮;

6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮;

5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮;

5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮;

N-[5-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-2-基]乙酰胺;

(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺;

3-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚;

5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;

4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啉-3-酮;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-{3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基}-1H-吲哚-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

3-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚;

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮;

4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

N-[5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基]氨基甲酸甲酯;

4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啉-3-酮;

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

N-[7-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基]甲烷磺酰胺;

1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮;

4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺;

(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺;

3-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮;

2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1-二氟丙-2-醇(非对映异构体混合物);

2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;

(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮;

(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮;

(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮;

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮;

(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-乙氧基乙-1-酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;

(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)(3-羟基环丁基)甲酮;

4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸甲酯;

(2R)-1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮;

(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)(噻吩-2-基)甲酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;

((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;

((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮;

1-(3-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮;

4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

(2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-

1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

(S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

(R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;

(R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;

(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(5R)-5-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(5R)-5-(((2-(6-((7S)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑

并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;

(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮;

(R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮;

4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮;

或其药学上可接受的盐。

18.一种药物组合物,包含如权利要求1至17中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,及一种或多种药学上可接受的载剂。

19.如权利要求1至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

20.如权利要求18所述的组合物在制备用于治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

21.如权利要求19或20所述的用途,其中与PAD4酶活性相关的所述疾病或所述病症选自类风湿性关节炎、阿尔茨海默氏症、多发性硬化症、狼疮、帕金森病及癌症。

杂环PAD4抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本发明要求于2020年2月12日提交的印度专利申请号202041006146的优先权,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及经取代的杂环化合物、制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物及这些化合物在治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症中的用途。

背景技术

[0004] PAD4为酶的肽酪氨酸脱亚胺酶(PAD)家族的成员,其能够催化使精氨酸瓜氨酸化为肽序列内的瓜氨酸。PAD4造成体外及体内多种蛋白质的脱亚胺化或瓜氨酸化,伴有多种疾病中的不同功能反应之后果(Jones J.E.等人,Curr.Opin.Drug Discov.Devel.,12(5),(2009),616-627)。例示性疾病或病症的实施例包括类风湿性关节炎、除了肿瘤学适应症以外对发病机制具有嗜中性白血球贡献的疾病(例如血管炎、全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎)。作为经由表观遗传机制用于人类疾病及病症的工具及疗法,PAD4抑制剂亦具有更广泛适用性。

[0005] PAD4抑制剂具有抗类风湿性关节炎(RA)的效用。RA为影响约1%群体的自体免疫疾病(Wegner N.等人,Immunol.Rev.,233(1),(2010),34-54)。其特征在于关节炎症导致骨骼及软骨的致衰弱破坏。尽管不一致,仍已在许多群体研究中提出PAD4多形现象与对RA的易感性之间的弱基因关联(Kochi Y.等人,Ann.Rheum.Dis.,70,(2011),512-515)。已在滑膜组织中检测到PAD4(连同家族成员PAD2),其中其造成多种关节蛋白质的脱亚胺化。假定此过程会导致对瓜氨酸底物(诸如RA关节中的血纤维蛋白原、波形蛋白及胶原蛋白)的耐受性破坏,及引发对瓜氨酸底物的免疫反应。这些抗瓜氨酸化蛋白质抗体(ACPA)促成疾病发病机制且亦可用作RA的诊断测试(例如,可商购CCP2或环状瓜氨酸化蛋白质2测试)。另外,增加的瓜氨酸化亦可经由其直接影响若干关节及发炎介体(例如,血纤维蛋白原、抗凝血酶、多种趋化因子)的功能的能力提供对疾病发病机制的额外直接贡献。在RA患者的较小子集中,抗PAD4抗体可经量测且可与疾病的更具腐蚀性形式相关。

[0006] PAD4抑制剂亦适用于降低各种疾病中的病理性嗜中性白血球活性。研究表明,嗜中性白血球胞外阱(NET)形成过程,即嗜中性白血球能够固定及杀死病原体的固有防御机制,与组蛋白瓜氨酸化相关且于PAD4基因剔除小鼠中缺乏(Neeli I.等人,J.Immunol.,180,(2008),1895-1902及Li P.等人,J.Exp.Med.,207(9),(2010),1853-1862)。因此,PAD4抑制剂可适用于组织中NET形成促进局部损伤及疾病病变的疾病。此类疾病包括但不限于小血管性血管炎(Kessenbrock K.等人,Nat.Med.,15(6),(2009),623-625)、全身性红斑狼疮(Hakkim A.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,107(21),(2010),9813-9818及Villanueva E.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),538-52)、溃疡性结肠炎(Savchenko A.等人,Pathol.Int.,61(5),(2011),290-7)、囊肿性纤维化、哮喘(Dworski R.等人,J.Allergy

Clin.Immunol.,127(5),(2011),1260-6)、深层静脉栓塞(Fuchs T.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,107(36),(2010),15880-5)、齿根骨膜炎(Vitkov L.等人,Ultrastructural Pathol.,34(1),(2010),25-30)、败血症(Clark S.R.等人,Nat.Med.,13(4),(2007),463-9)、阑尾炎(Brinkmann V.等人,Science,303,(2004),1532-5),及中风。另外,有迹象表明,NET可促成在影响皮肤的疾病,例如在皮肤红斑狼疮(Villanueva E.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),538-52)及牛皮癣(Lin A.M.等人.,J.Immunol.,187(1),(2011),490-500)中的病变,因此PAD4抑制剂可显示在经全身性或皮肤途径给药时处理NET皮肤病的益处。PAD4抑制剂可影响嗜中性白血球内的额外功能且对嗜中性白血球性疾病具有更广泛适用性。

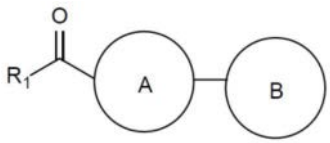
[0007] 研究已证实工具PAD抑制剂(例如,氯-脒)在许多疾病动物模型中的功效,所述疾病包括胶原蛋白诱发的关节炎(Willis V.C.等人,J.Immunol.,186(7),(2011),4396-4404)、硫酸葡聚糖钠(DSS)诱发的实验结肠炎(Chumanevich A.A.等人,Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.,300(6),(2011),G929-G938),脊髓修复(Lange S.等人,Dev.Biol.,355(2),(2011),205-14)及实验性自体免疫性脑脊髓炎(EAE)。DSS结肠炎报导亦证实氯-脒驱动发炎细胞在体外及体内的细胞凋亡,表明PAD4抑制剂可更一般而言在广泛的发炎疾病中有效。

[0008] PAD4抑制剂亦适用于治疗癌症(Slack J.L.等人,Cell.Mol.Life Sci.,68(4),(2011),709-720)。已在众多癌症中证实PAD4的过度表达(Chang X.等人,BMC Cancer,9,(2009),40)。已自PAD4在诸如p21的p53-标靶基因的启动子处瓜氨酸化组蛋白中的精氨酸残基的观测中表明PAD4抑制剂的抗增殖作用,所述基因参与细胞周期停滞及诱发细胞凋亡(Li P.等人,Mol.Cell Biol.,28(15),(2008),4745-4758)。

[0009] PAD4在组蛋白中的精氨酸残基脱亚胺化中之前述作用可指示PAD4在基因表达的表观遗传调节中起作用。PAD4为经观测为驻留于细胞核以及细胞质中的主要PAD家族成员。PAD4可充当组蛋白脱甲基亚胺酶以及脱亚胺酶的早期证据为不一致的且未经证实。然而,其可通过转化成瓜氨酸经由消除可用精氨酸残基间接地减少组蛋白精氨酸甲基化(且因此降低与此标记相关的表观遗传调节)。PAD4抑制剂用作表观遗传工具或疗法以在额外疾病环境中影响变化的标靶基因的表达。经由此类机制,PAD4抑制剂亦可有效控制干细胞的瓜氨酸化水平,且因此可在治疗学上影响不同干细胞的多能性状态及分化潜能,所述不同干细胞包括但不限于胚胎干细胞、神经干细胞、造血干细胞及癌症干细胞。因此,仍存在鉴别及研发用于治疗PAD4介导的疾病或病症的PAD4抑制剂的未满足的需要。

发明内容

[0010] 因此,提供式(Ia)化合物:

[0011] 

(Ia)

[0012] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0013] 在另一通用方面中,提供药物组合物,其包含至少一种式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐及一种或多种药学上可接受的载剂。

[0014] 在另一通用方面中,提供一种治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症的方法,包含向需要此类治疗的个体施用治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0015] 本发明的一个或多个实施方案的细节阐述于以下描述中。本发明的其他特征、目标及优点根据包括权利要求书的以下描述而将显而易见。

[0016] 实施方式

[0017] 1.定义

[0018] 以下为本说明书中所用的术语的定义。除非另外规定,否则对于本文的基团或术语提供的初始定义适用于本发明通篇中的个别或作为另一基团的一部分的基团或术语。尽管参考例示性实施方案描述本发明,但仍然应理解,由此并不意欲限制本发明的范畴。本发明的发明性特征的众多更改及其他修改可由本领域技术人员设想,且拥有本发明。所有此类更改及修改均视为在本发明的范畴内。必须注意,除非上下文另外明确指示,否则如本说明书及随附权利要求书中所使用,单数形式“一(a)”、“一(an)”及“所述”包括复数个指示物。本说明书中引用的所有包括专利、专利申请案及文献的参考均明确地以全文引用的方式并入本文中。

[0019] 如本文中所使用,术语“C_{1-6}烷基”是指且包括含有1至6个碳原子的环状、直链及分支链烃基。C_{1-6}烷基的典型非限制性实施例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基及类似基团。

[0020] 如本文中所使用,术语“烯基”是指且包括含有2至20个碳的直链或分支链烃基,其包括1至6个双键。烯基的典型非限制性实施例包括乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基及类似基团。

[0021] 如本文中所使用,术语“炔基”是指且包括含有2至12个碳原子及至少一个碳碳三键的直链或分支链烃基。炔基的典型非限制性实施例包括乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基及类似基团。

[0022] 如本文中所使用,术语“环烷基”是指且包括含有1至3个环(例如,单环、双环或三环)且含有总共3至20个形成所述环的碳原子的饱和或部分不饱和(含有1或2个双键)环烃基。环烷基可任选经取代。多环环烷基的环可以经由至1或2个芳族环烷基或杂环的一个或多个螺环接而稠合、桥接和/或连接的形式存在。环烷基的典型非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己二烯基、环庚二烯基及类似基团。

[0023] 如本文中所使用,术语“杂环的”、“杂环基”或“杂环”是指且包括任选经取代的饱和、不饱和或部分不饱和的3至20元环状基团(例如,3至13元单环、7至17元双环或10至20元三环环系统),其在至少一个含碳原子环中具有至少一个杂原子。杂原子选自氮、氧和/或硫原子。杂环基的各环可具有1、2、3、4或5个杂原子,经受至少一个环含有至少一个杂原子的

条件。氮及硫杂原子可任选经氧化,且氮杂原子可任选经四级铵化。多环杂环的环可经由一个或多个螺环接而稠合、桥接和/或连接。杂环基的典型非限制性实施例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砜、硫吗啉基砜、1,3-二氧戊环及四氢-1,1-二氧噻吩基及类似基团。

[0024] 如本文中所使用,术语“芳基”是指且包括在环部分中含有6至14个碳的芳族同素环(亦即,烃)单环、双环或三环芳族基团,且可任选包括与其稠合之一至三个额外环(环烷基、杂环或杂芳基)。芳基的典型非限制性实施例包括苯基、联苯基、萘基(包括1-萘基及2-萘基)、蒽基及类似基团。

[0025] 上文所定义的基团可任选具有附接至经本领域技术人员已知的任何基团取代的碳原子的一个或多个氢原子。在整个说明书中,可选择基团及其取代基,以提供稳定部分及化合物。

[0026] 如本文中所使用,术语“个体”是指且包括可潜在地受益于用PAD4抑制剂进行的治疗的任何人类或非人类生物体。例示性个体包括人类及动物。

[0027] 如本文中所使用,术语“治疗(treating或treatment)”是指且包括治疗例如人类或动物的个体内的疾病病状,且包括:(a)抑制疾病病状,亦即遏制其发展;(b)缓解疾病病状,亦即使得疾病病状消退;和/或(c)预防个体内的疾病病状出现。

[0028] 如本文中所使用,术语“预防(preventing或prevention)”是指且包括例如人类或动物的个体内的亚临床疾病病状的预防性治疗(亦即,防治和/或风险降低),其旨在降低临床疾病病状的出现机率。个体可基于已知相较于一般群体增加罹患临床疾病病状的风险的因素而选用于预防性疗法。“防治”疗法可分成(a)初级预防及(b)次级预防。初级预防定义为在尚未呈现临床疾病病状的个体中治疗,而次级预防定义为预防第二次出现相同或类似临床疾病病状。

[0029] 术语“治疗有效量”是指且包括在单独或组合施用以预防或治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症时有效的根据本发明的化合物或组合物的量。在应用于组合时,所述术语是指无论组合、依序或是同时施用,均产生预防或治疗效果的活性成分的组合量。

[0030] “药学上可接受的载剂”是指用于将生物活性剂递送至人类和/或动物的技术中通常认可的介质。药学上可接受的载剂根据一般本领域技术人员的权限内的多个因素调配。这些因素包括但不限于:所调配的活性剂的类型及性质;被施用含有所述试剂的组合物的个体;化合物或组合物的所欲给药途径;以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载剂包括水溶液及无水液体介质两者。此类载剂可包括多种不同成分及除活性剂以外的添加剂,此类额外成分出于一般技术者熟知的多种原因包括于调配物中,例如稳定活性剂、黏合剂等。此类载剂的典型非限制性实施例包括稀释剂、保藏剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂、分配剂、涂布剂及类似者。对于适合的药学上可接受的载剂及其选择所涉及的因素的描述见于多种容易获得的来源,诸如Allen,L.V.,Jr.等人,Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2Volumes),第22版,Pharmaceutical Press(2012)。

[0031] 本发明化合物之前药及溶剂合物亦涵盖于本文中。如本文所采用,术语“前药”表

示向个体施用时通过代谢或化学过程经历化学转化而产生式(I)化合物及其盐和/或溶剂合物的化合物。式(I)化合物的溶剂合物包括水合物。

[0032] 可存在的任何互变异构体亦作为本发明的一部分涵盖于本文中。包括对映异构象式(其可甚至在不存在非对称碳的情况下存在,例如滞转异构体)及非对映异构象式的式(I)化合物的所有立体异构体(诸如可因非对称碳而存在的那些立体异构体)涵盖于本发明的范畴内。式(I)化合物的个别立体异构体可例如基本上不含其他异构体,或可例如以外消旋体形式混合或与所有其他或其他所选择的立体异构体混杂。这些化合物中的手性中心可具有如由IUPAC 1974建议所定义的S或R构型。一般而言,为方便起见,本文中可在无特定立体化学的情况下描述本发明化合物,然而,所有立体异构象式包括于本发明的范畴内。

[0033] 本发明意欲包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。借助于一般实施例但非限制性地,氢的同位素包括氘(符号D或^{2}H)及氚(符号T或^{3}H)。举例而言,甲基可由CH_3或CD_3表示。碳的同位素包括^{13}C及^{14}C。本发明的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文中所描述的方法的方法,使用经适当同位素标记的试剂代替原本采用的未标记试剂来制备。

[0034] 式(I)化合物形成盐,其亦在本发明的范畴内。除非另外规定,否则本文中对式(I)化合物的提及理解为包括对其盐的提及。如本文所采用,术语“盐”表示用无机和/或有机酸及碱形成的酸性和/或碱性盐。另外,在式(I)化合物含有碱性部分及酸性部分两者时,两性离子(“内盐”)可形成且包括于如本文中所使用的术语“盐”内。药学上可接受的盐包括在包括人类及动物的个体内给药的药学科学的技术中通常可接受的盐。一般而言,药学上可接受的盐为无毒且生理学上可接受的盐。根据本发明的化合物的盐可例如通过使化合物与一定量的酸或碱(诸如当量)在介质(诸如盐沉淀的介质)中或在水性介质中反应随后冷冻干燥来形成。

[0035] 含有碱性部分的式(Ia)化合物可与多种有机及无机酸形成盐。例示性酸加成盐包括乙酸盐(诸如用乙酸或三卤乙酸(例如三氟乙酸)形成的乙酸盐)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢氯酸盐(用氢氯酸形成)、氢溴酸盐(用溴化氢形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐(用顺丁烯二酸形成)、甲磺酸盐(用甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过氧硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐(诸如用硫酸形成的硫酸盐)、磺酸盐(诸如本文中所提及的磺酸盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、诸如甲苯磺酸盐(tosylate)的甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)、十一烷酸盐及类似者。

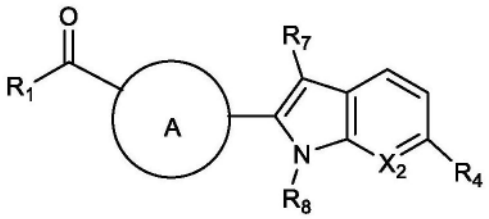
[0036] 含有酸性部分的式(Ia)化合物可与多种有机及无机碱形成盐。例示性碱性盐包括铵盐;碱金属盐,诸如钠、锂及钾盐;碱土金属盐,诸如钙及镁盐;与有机碱(例如,有机胺)(诸如苄星(benzathine)、二环已基胺、海卓胺(用N,N-双(脱氢松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡糖胺、N-甲基-D-葡糖酰胺、叔丁基胺)的盐;及与氨基酸(诸如精氨酸、赖氨酸及类似者)的盐。含碱氮的基团可通过诸如以下各者的试剂经四级铵化:低碳数烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸盐(例如,二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂酰氯化物、

溴化物及碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苯甲基及苯乙基溴化物)及其他试剂。

[0037] 本发明涵盖式(I)化合物,包括其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体及药学上可接受的盐;制备这些化合物的方法;包含这些化合物的药物组合物;以及这些化合物在治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症中的用途。

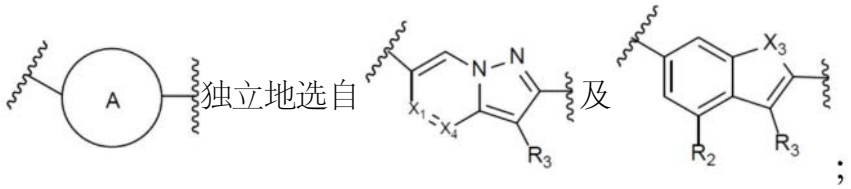
[0038] 2.本发明的某些方面的描述

[0039] 在第一方面中,本发明提供式(I)化合物:

[0040] 

(I)

[0041] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0042]  独立地选自及;

[0043] X_1和X_2独立地选自CH及N;

[0044] X_3独立地选自O及S;

[0045] X_4独立地选自CR_2及N;其限制条件为X_1及X_4不均为N;

[0046] R_1独立地选自任选经一个或多个选自F、Cl及NH_2的取代基取代的-NH-C_{1-5}烷基、4-10元杂环基及-NH-4-10元杂环基,其中所述杂环基任选经一个或多个选自以下各者的取代基取代:F、Cl、CN、C_{1-3}烷基、=N-OR_b、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$NR_aC(=NH)C_{1-3}$烷基、-$NR_aC(=O)OR_b$、碳环基及杂环基;

[0047] R_2独立地选自H、F、Cl、C_{1-4}烷基,及-OC_{1-4}烷基;

[0048] R_3独立地选自H、F、Cl、CN、-C(=O)OR_b,及任选经一个或多个选自F、Cl,及OH的取代基取代的C_{1-3}烷基;

[0049] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl,及OH的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0050] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CR_dR_d)_rOR_b$、-$(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$、-$(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rOC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经

一个或多个R_e取代的杂环基;

[0051] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-S(O)$_p$$R_c$、-S(O)$_p$$NR_aR_a$、-C(=O)$R_b$、-C(=O)$OR_b$、-C(=O)$NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基;

[0052] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0053] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0054] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环;

[0055] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0056] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0057] R_d独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基;

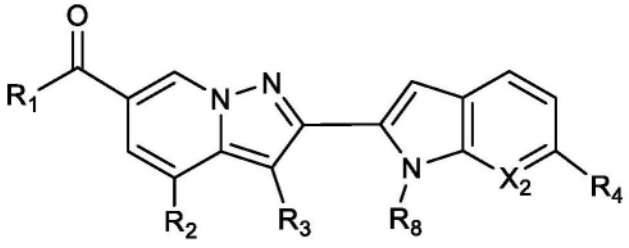
[0058] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0059] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0060] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

[0061] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0062] 在第二方面中,本发明提供式(II)的化合物:

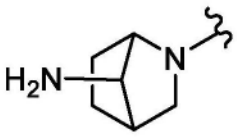
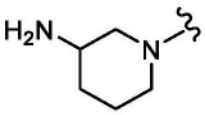
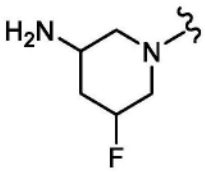
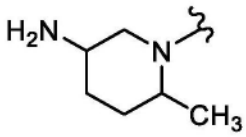
[0063] 

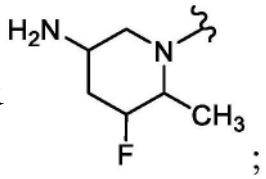
(II)

[0064] 或其药学上可接受的盐,在第一方面的范畴内,其中:

[0065] X_2独立地选自CH及N;

[0066] R_1独立地选自

[0067]  、  、  、 



及 ;

[0068] R_2独立地选自H、F、Cl、-CH_3及-OCH_3;

[0069] R_3独立地选自H、F、Cl、-CN、CH_3及CH_2OH;

[0070] R_4独立地选自H、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-5}烷基、任选经一个或多个R_5取代的苯基、C_{3-6}环烷基及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的4-10元杂环基;

[0071] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个Re取代的C_{2-4}烯基、-$(CHR_d)_rOR_b$、-$(CHR_d)_rS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rNR_aR_a$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)OR_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CHR_d)_rOC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rOC(=O)OR_b$、-$(CHR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$;

[0072] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0073] R_8独立地选自H及-CH_2-C_{3-6}环烷基;

[0074] R_a独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、任选经一个或多个R_e取代的$(CH_2)_r$杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环;

[0075] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0076] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0077] R_d独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基。

[0078] R_e独立地选自F、Cl、Br、-CN、NO_2、=O、OH、OC_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_f取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

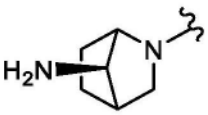
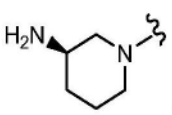
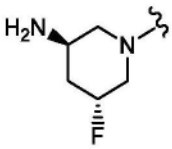
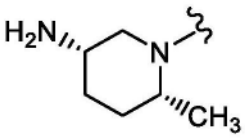
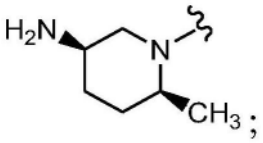
[0079] R_f独立地选自F、Cl、Br、-CN和-OH;

[0080] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

[0081] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0082] 在第三方面中,本发明提供第二方面范畴内的化合物,

[0083] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0084] R_1独立地选自  、  、  、  及  ；

[0085] R_2独立地选自H、F、-CH_3及-OCH_3；

[0086] R_3独立地选自H、Cl、CH_3及CH_2OH；

[0087] R_4独立地选自H、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-5}烷基、任选经一个或多个R_5取代的苯基、C_{3-6}环烷基及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的4-10元杂环基；

[0088] R_5独立地选自H、F、Cl、-CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rOC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rOC(=O)OR_b$、及-$(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$；

[0089] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-3}烷基；

[0090] R_8是-CH_2环丙基；

[0091] R_a独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基；或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环；

[0092] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基；

[0093] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基；

[0094] R_e独立地选自F、Cl、Br、-CN、=O、OH、OC_{1-3}烷基、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-3}烷基、任选经一个或多个R_f取代的-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基，及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

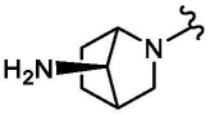
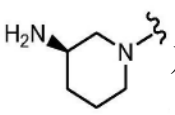
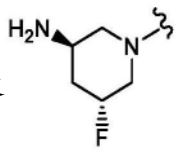
[0095] R_f独立地选自F、Cl、Br、-CN和-OH；

[0096] p在每次出现时独立地选自0、1及2；且

[0097] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

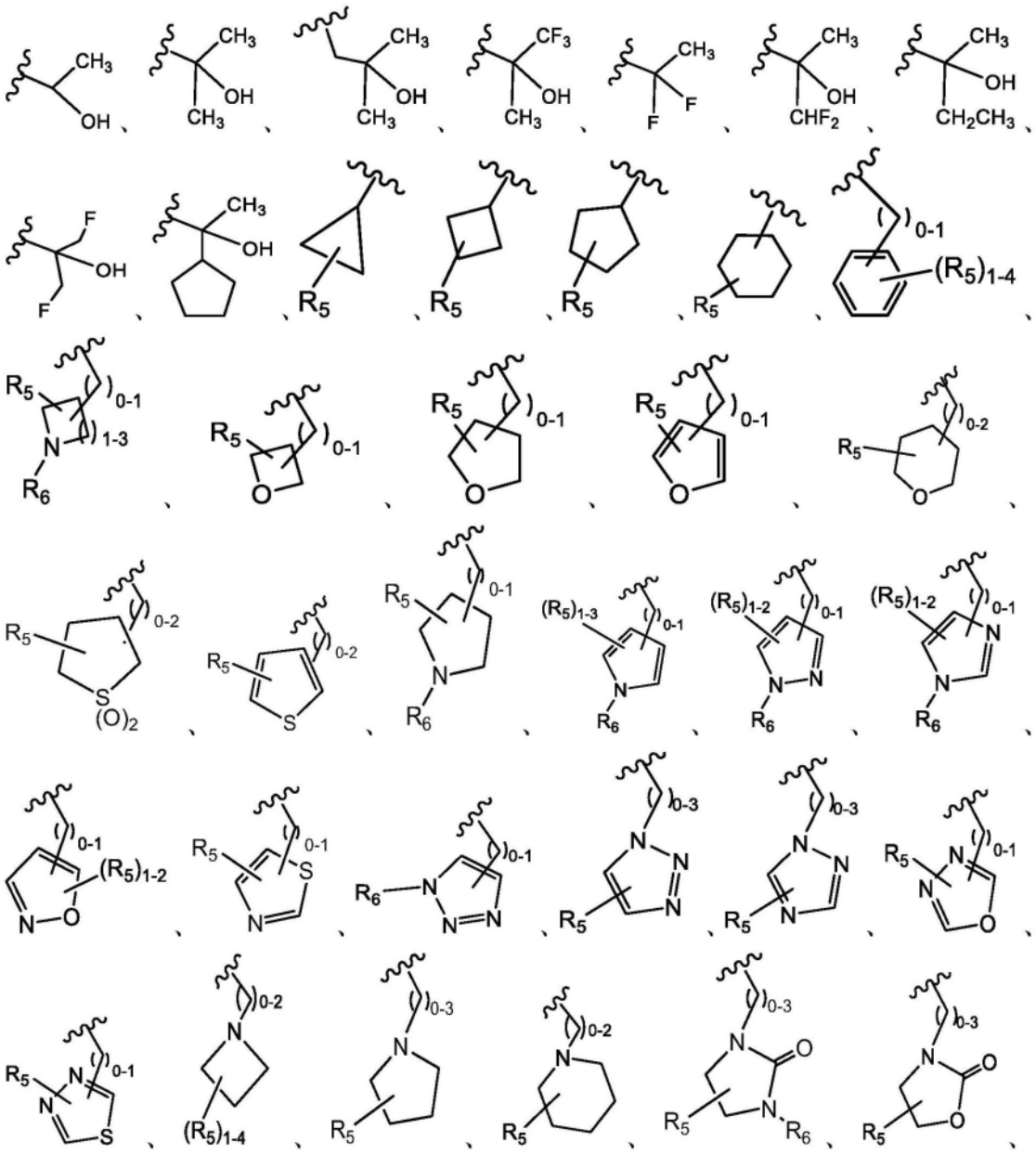
[0098] 在第四方面中，本发明提供第三方面范畴的化合物，

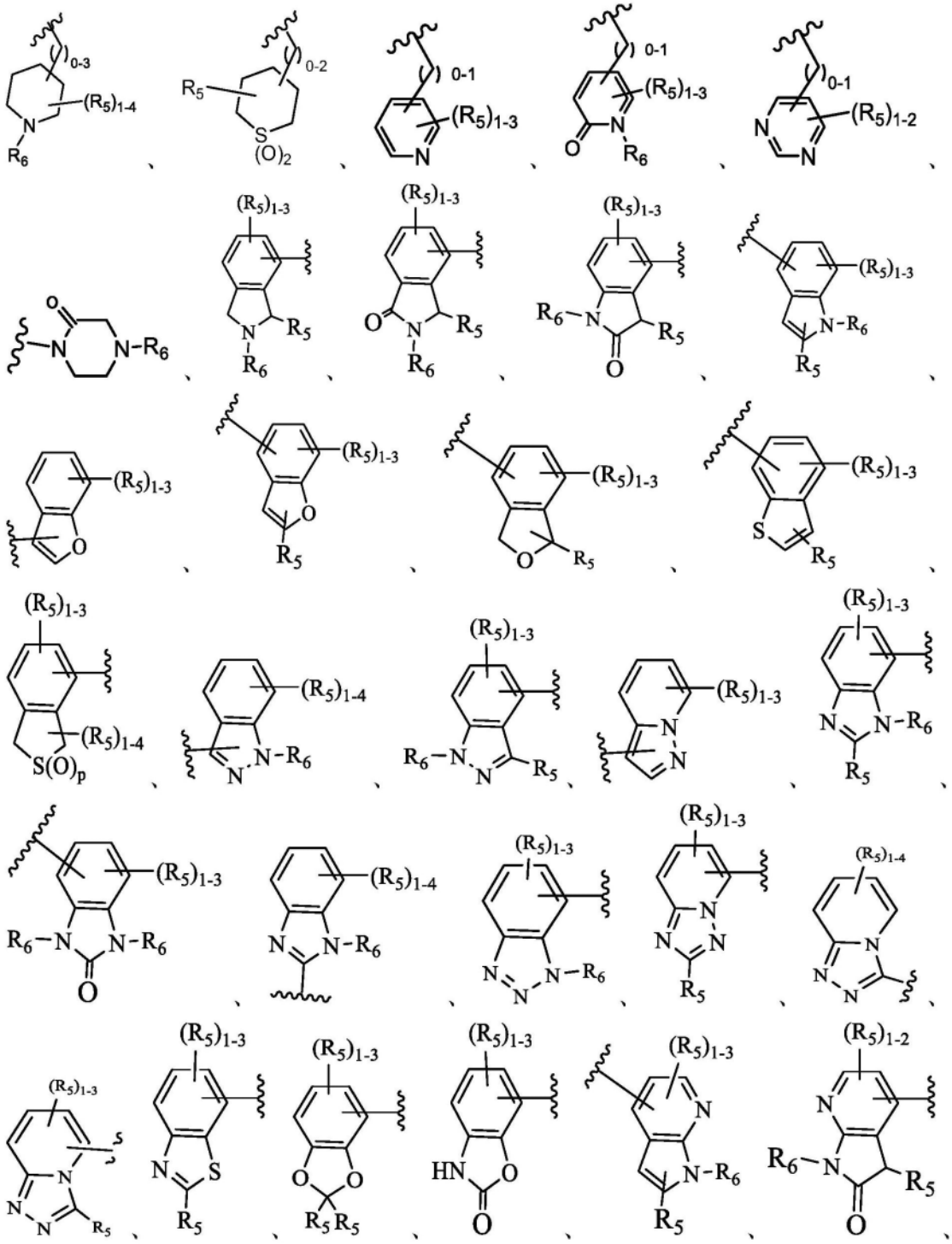
[0099] 或其药学上可接受的盐，其中：

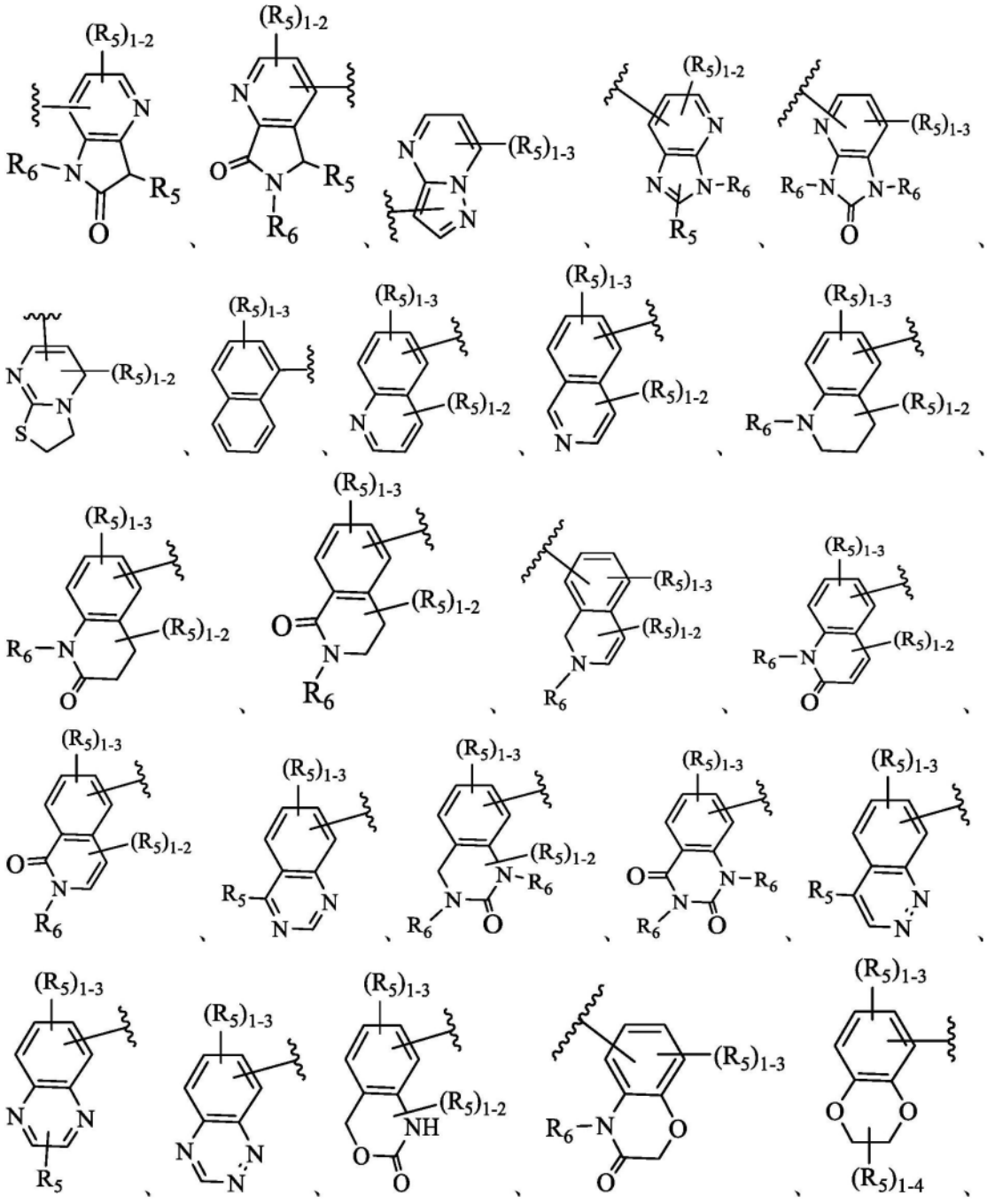
[0100] R_1独立地选自  、  及  ；R_2独立地选自H、F、及OC_{1-3}；

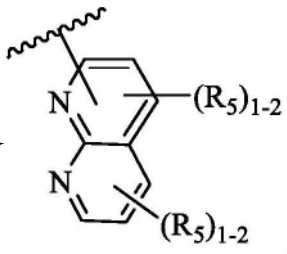
[0101] R_3是CH_3；

[0102] R_4独立地选自F、Cl、C_{1-3}烷基；

[0103] 

[0104] 

[0105] 

[0106] 及  ;

[0107] R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、-OR_b、-$NR_aS(O)_2R_c$、-NR_aR_a、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)OR_b$、-$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$C(=O)R_b$、-$C(=O)OR_b$、-$C(=O)NR_aR_a$、-$OC(=O)R_b$及-$OC(=O)OR_b$;

[0108] R_6独立地选自H及C_{1-3}烷基;

[0109] R_a独立地选自H及C_{1-5}烷基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环;

[0110] R_b独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-5}烷基;

[0111] R_c是任选经一个或多个R_e取代的C_{1-5}烷基;

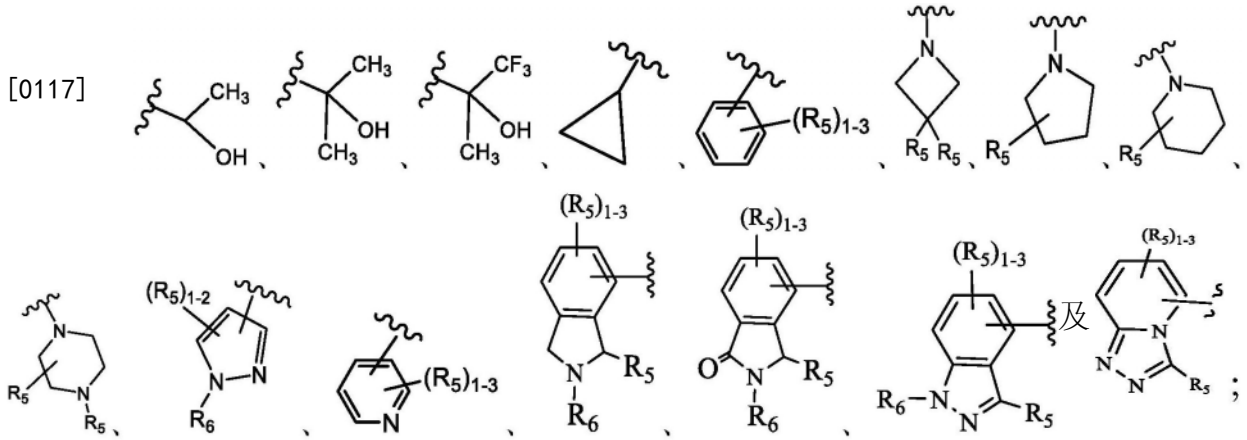
[0112] R_e独立地选自F、Cl、Br、-CN、=O、OH、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_f取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的芳基,及任选经一个或多个R_f取代的杂环基;

[0113] R_f独立地选自F、Cl、Br、-CN及OH。

[0114] 在第五方面中,本发明提供第四方面范畴的化合物,

[0115] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0116] R_4选自C_{1-2}烷基,

[0117] 

[0118] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、$-OR_b$、$-NR_aS(O)_2R_c$、$-NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$及$C(=O)NR_aR_a$;

[0119] R_6独立地选自H、任选经一个或多个F、Cl、及OH的取代基取代的C_{1-4}烷基;

[0120] R_a独立地选自H、任选经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;

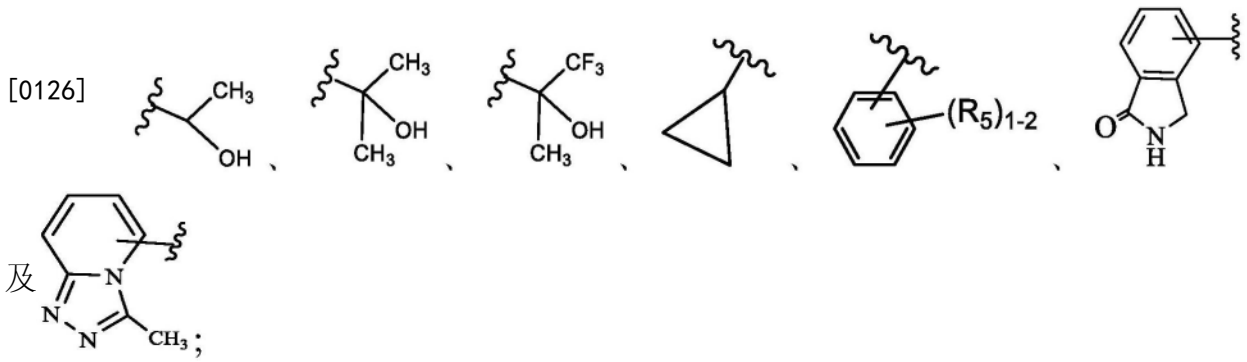
[0121] R_b独立地选自H、任选经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0122] R_c独立地选自H、任选经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;且

[0123] R_e独立地选自F、Cl、Br、-CN、=O、OH及C_{1-6}烷基。

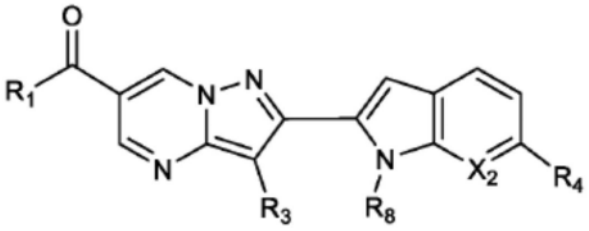
[0124] 在第六方面中,本发明提供第五方面范畴的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

[0125] R_4独立地选自CH_3,

[0126] 

[0127] R_5独立地选自F、Cl、-OH及$C(=O)NH_2$。

[0128] 在第七方面中,本发明提供具有式(III)的化合物:

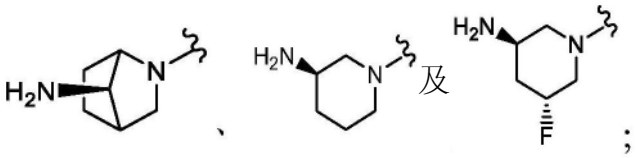
[0129] 

(III)

[0130] 或其药学上可接受的盐,在第一方面的范畴内,其中:

[0131] X_2独立地选自CH及N;

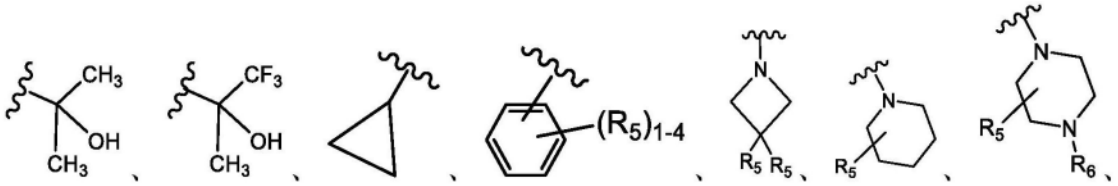
[0132] R_1独立地选自

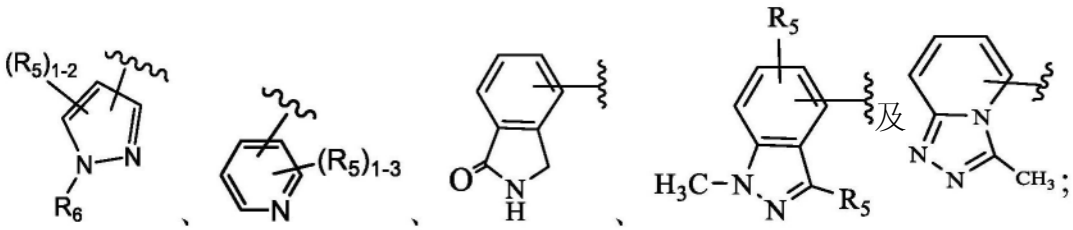
[0133] 

[0134] R_2独立地选自H、F、Cl、-CH_3及-OCH_3;

[0135] R_3独立地选自H、F、Cl、-CN、-CH_3及-CH_2OH;

[0136] R_4独立地选自H、F、Cl、C_{1-3}烷基,

[0137] 

[0138] 

[0139] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、-OH、-$OCHF_2$、C(=O)NH_2及-NHS(O)$_2C_{1-4}$烷基;

[0140] R_6独立地选自H、任选经一个或多个选自F、Cl、OH的取代基取代的C_{1-4}烷基;

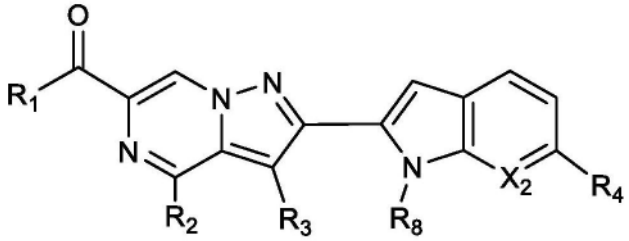
[0141] R_8是-CH_2环丙基;

[0142] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0143] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;及

[0144] R_e独立地选自F、Cl、Br、-CN、=O、OH及C_{1-6}烷基。

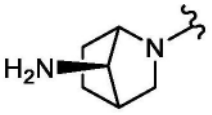
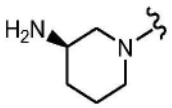
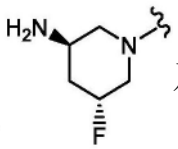
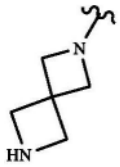
[0145] 在第八方面中,本发明提供具有式(IV)的化合物,

[0146] 

(IV)

[0147] 或其药学上可接受的盐,在第一方面的范畴内,其中:

[0148] X_2独立地选自CH及N;

[0149] R_1独立地选自-NHCH2CHFCH2NH2、  、  、  及  ;

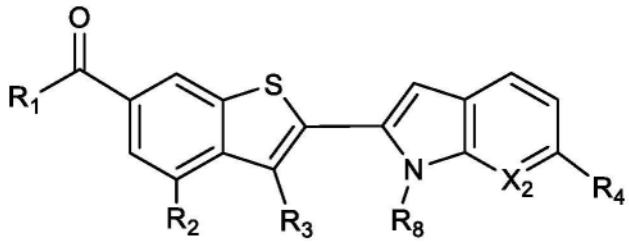
[0150] R_2独立地选自H、F、Cl、-CH_3及-OCH_3;

[0151] R_3独立地选自H、F、Cl、-CN、-CH_3及-CH_2OH;

[0152] R_4独立地选自H、F、Cl及C_{1-3}烷基;且

[0153] R_8是-CH_2环丙基。

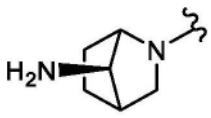
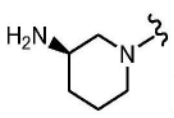
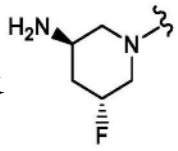
[0154] 在第九方面中,本发明提供具有式(V)的化合物:

[0155] 

(V)

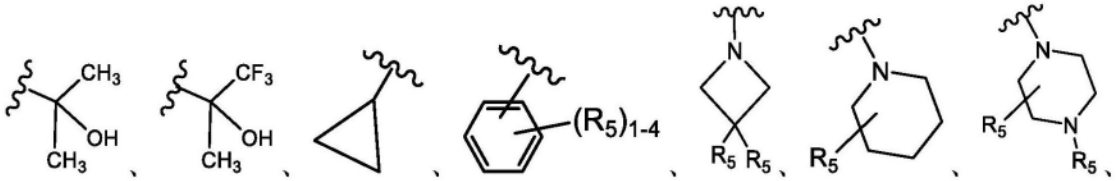
[0156] 或其药学上可接受的盐,在第一方面的范畴内,其中:

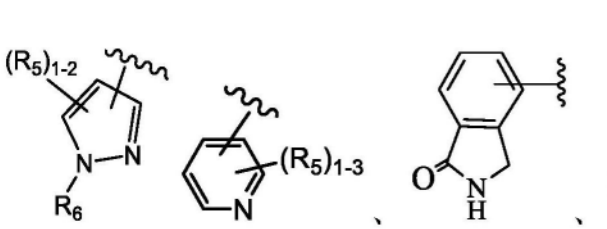
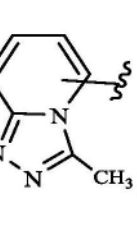
[0157] X_2独立地选自CH及N;

[0158] R_1独立地选自  、  及  ;R_2独立地选自F、Cl、-CH_3及-OCH_3;

[0159] R_3独立地选自H、F、Cl、-CN、-CH_3及-CH_2OH;

[0160] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、C_{1-3}烷基、

[0161] 

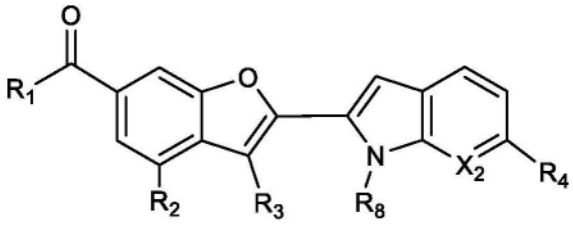
[0162]  及  R_5独立地选自H、H、F、Cl、=O、-OH、$-OCHF_2$、NH_2及C(=O)NH_2;R_6独立地选自H、任选经一个或多个F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-4}烷基;R_8为$-CH_2$环丙基;

[0163] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0164] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0165] R_e独立地选自F、Cl、Br、-CN、=O、OH及C_{1-6}烷基。

[0166] 在第十方面中,本发明提供具有式(VI)的化合物:

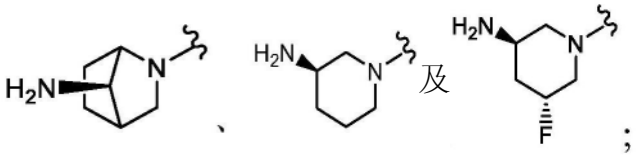
[0167] 

[0168] (VI)

[0169] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0170] X_2独立地选自CH和N;

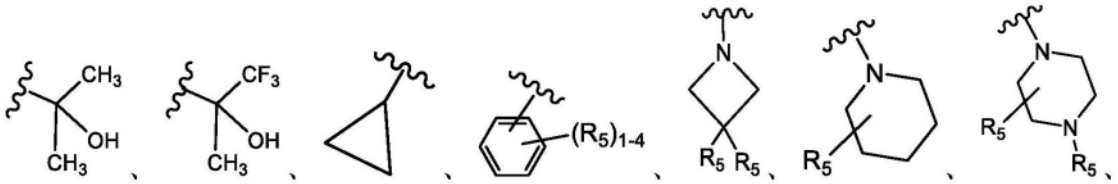
[0171] R_1独立地选自

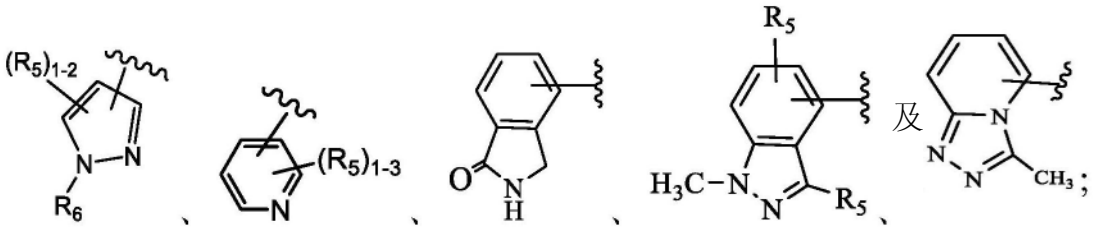
[0172] 

[0173] R_2独立地选自H、F、Cl、$-CH_3$及$-OCH_3$;

[0174] R_3独立地选自H、F、Cl、-CN、$-CH_3$及$-CH_2OH$;

[0175] R_4独立地选自H、F、Cl、C_{1-3} alkyl、

[0176] 

[0177] 

[0178] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、-OH、$-OCHF_2$及$-C(=O)NH_2$；

[0179] R_6独立地选自H、任选经一个或多个选自F、Cl、OH的取代基取代的C_{1-4}烷基；

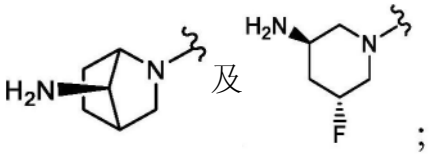
[0180] R_8为$-CH_2$环丙基；

[0181] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基；

[0182] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基；

[0183] R_e独立地选自F、Cl、Br、-CN、=O、OH及C_{1-6}烷基。

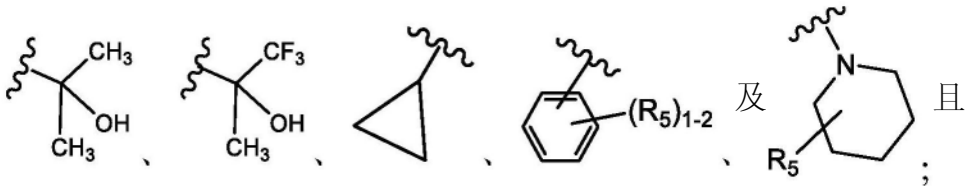
[0184] 在第十一方面中，本发明提供在第十范畴内的化合物，或其或药学上可接受的盐，其中：

[0185] R_1独立地选自  ；

[0186] R_2独立地选自H、F及OCH_3；

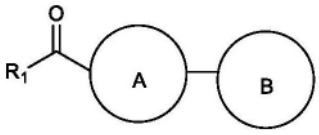
[0187] R_3为CH_3；

[0188] R_4独立地选自

[0189] 

[0190] R_5独立地选自F、Cl、-OH、$-NH_2$、$-OC_{1-4}$烷基及$C(=O)NH_2$。

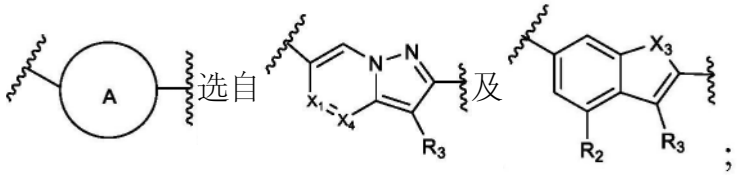
[0191] 在一方面中，本发明提供了式(Ia)化合物：

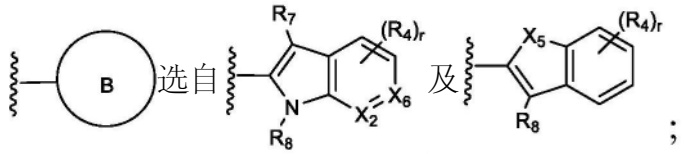
[0192] 

(Ia)

[0193] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可

[0194] 接受的盐，其中：

[0195] 

[0196] 

;

[0197] X_1独立地选自CR_2及N;

[0198] X_2独立地选自CR_4及N;

[0199] X_3独立地选自O及S;

[0200] X_4独立地选自CR_2及N;假设X_1和X_4不同时为N;

[0201] X_5独立地选自O及S;

[0202] X_6独立地选自CR_4及N;假设1)X_2和X_6不同时为N;2)当X_2和X_6同时为

[0203] CR_4时,R_4有一个为H;

[0204] R_1独立地选自任选经一个或多个选自F、Cl及NH_2的取代基取代的-NH-C_{1-5}烷基、4-10元杂环基及-NH-4-10元杂环基,其中所述杂环基任选经一个或多个选自F、Cl、CN、C_{1-3}烷基、=N-OR_b、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$NR_aC(=NH)C_{1-3}$烷基、-$NR_aC(=O)OR_b$、碳环基及杂环基的取代基取代。

[0205] R_2独立地选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-4}烷基及-OC_{1-4}烷基;

[0206] R_3独立地选自H、F、Cl、CN、-C(=O)OR_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH、NH_2及N_3的取代基取代的C_{1-3}烷基;

[0207] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R5取代的-(CH2)r-4-10元杂环基。

[0208] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CR_dR_d)_rOR_b$、-$(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$、-$(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rOC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基;

[0209] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$S(O)_pNR_aR_a$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基,及任选经一个或多个R_e取代的杂环基;

[0210] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0211] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基,及C_{3-6}环烷基;

[0212] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起

形成任选经一个或多个R_e取代的杂环；

[0213] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基；

[0214] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0215] R_d独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基；

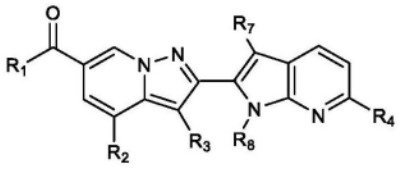
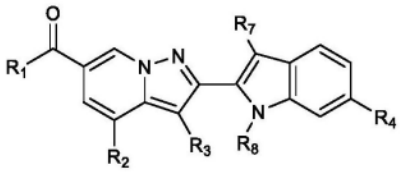
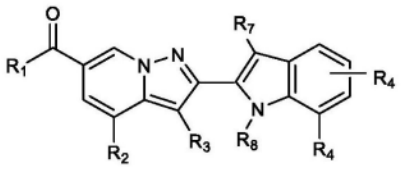
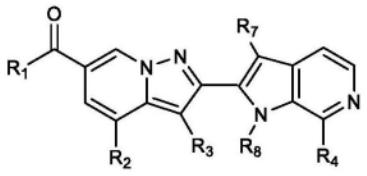
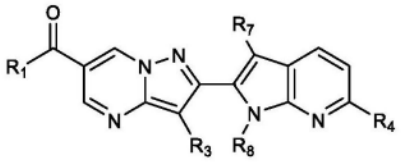
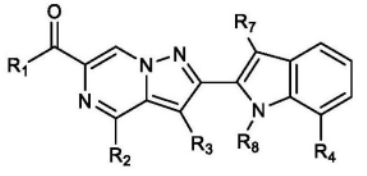
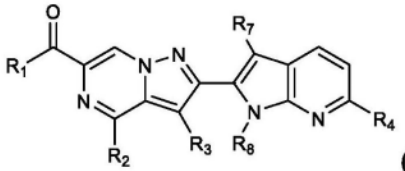
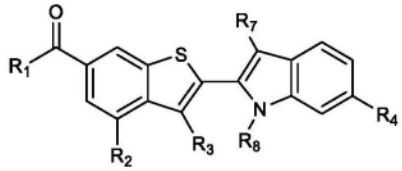
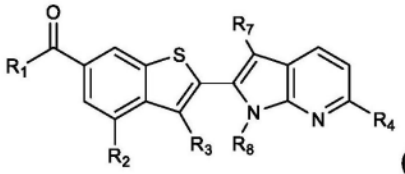
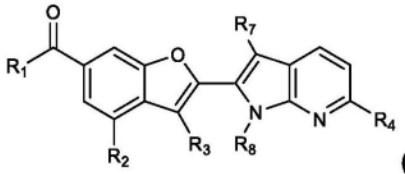
[0216] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基，及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

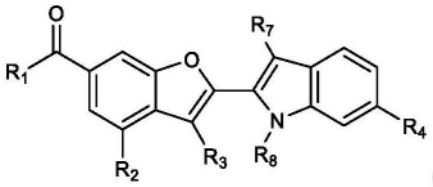
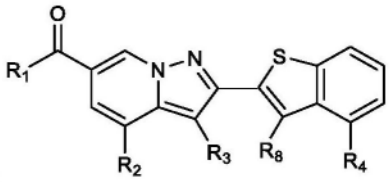
[0217] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、OC_{1-5}烷基、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基，及苯基；

[0218] p在每次出现时独立地选自0、1及2；且

[0219] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

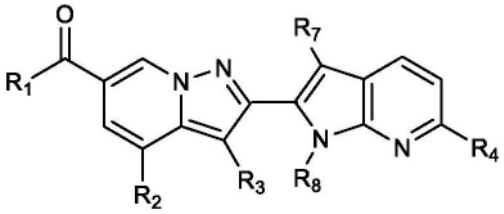
[0220] 在另一个方面中，本发明提供具有式(IIa)-(XIII)的化合物：

[0221]  (IIa)、  (IIIa)、  (IVa)、  (Va)、  (VIa)、  (VII)、  (VIII)、  (IX)、  (X)、  (XI)、

[0222]  (XII)或  (XIII)、

[0223] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。R_1、R_2、R_3、R_4、R_7及R_8在式(Ia)中所定义。

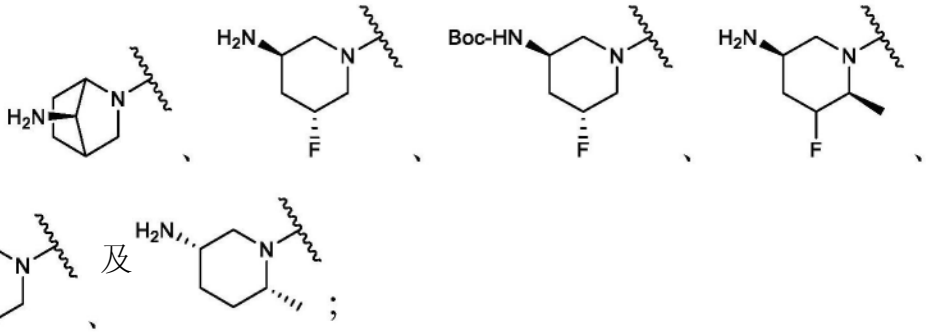
[0224] 在另一个方面,本发明提供具有式(IIa)的化合物:

[0225] 

(IIa)

[0226] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可

[0227] 接受的盐,其中:

[0228] R_1独立地选自  及 ;

[0229] R_2独立地选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及OC_{1-3}烷基的取代基取代的C_{1-3}烷基;

[0230] R_3独立地选自H、F、Cl、CH_3及CH_2OH;

[0231] R_4独立地选自H、F、Cl、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0232] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rOC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rOC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基;

[0233] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基,及任选经一个或多

个R_e取代的杂环基;

[0234] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0235] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0236] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环;

[0237] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0238] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}芳基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

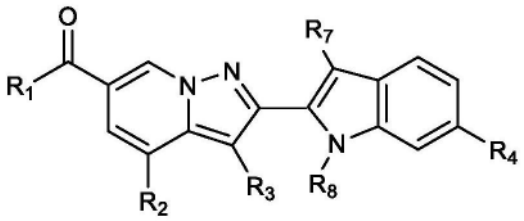
[0239] R_e独立地选自F、Cl、Br、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0240] R_f独立地选自F、Cl、OH、OC_{1-5}烷基、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0241] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

[0242] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

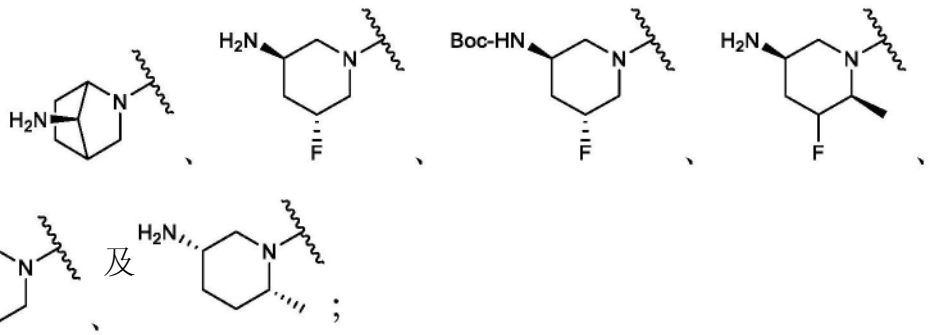
[0243] 在另一个方面中,本发明提供具有式(IIIa)的化合物:

[0244] 

(IIIa)

[0245] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可

[0246] 接受的盐,其中:

[0247] R_1独立地选自 

[0248] R_2独立地选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-3}烷基,及OC_{1-3}烷基;

[0249] R_3独立地选自H、F、Cl,及任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-3}烷基;;

[0250] R_4独立地选自H、F、Cl、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的

取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基，及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基；

[0251] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rOC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rOC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基，及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基；

[0252] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、--C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基，及任选经一个或多个R_e取代的杂环基；

[0253] R_7独立地选自H、F及Cl；

[0254] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0255] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基；或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环；

[0256] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基；

[0257] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

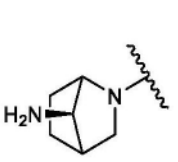
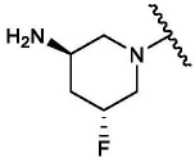
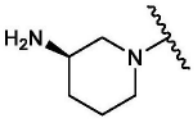
[0258] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基，及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0259] R_f独立地选自F、Cl、OH、OC_{1-5}烷基、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基，及苯基；

[0260] p在每次出现时独立地选自0、1及2；且

[0261] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0262] 在另一个方面中，本发明提供具有式(IIa)-(IIIa)的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0263] R_1独立地选自  、  及  ；

[0264] R_2独立地选自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

[0265] R_3独立地选自H、F、Cl、CH_3及CH_2OH；

[0266] R_4独立地选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-5}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基，及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O

及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0267] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rS(O)_2R_c$、-$(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_rOC(=O)R_b$、-$(CH_2)_rOC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基;

[0268] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-65}烷基;

[0269] R_7独立地选自H;

[0270] R_8独立地选自经一个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-3}烷基;

[0271] R_a独立地选自H、C_{1-4}烷基;

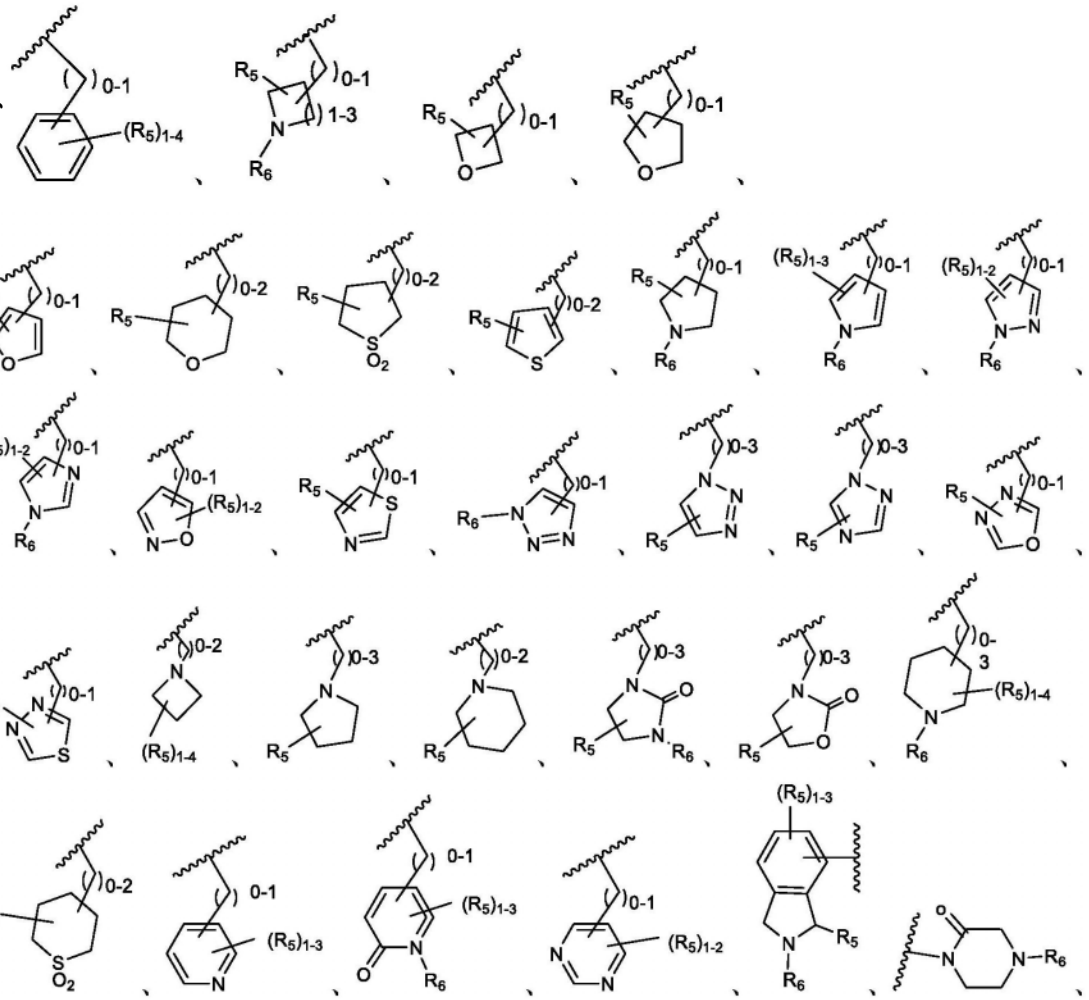
[0272] R_b独立地选自H、C_{1-4}烷基;

[0273] R_c为C_{1-4}烷基;

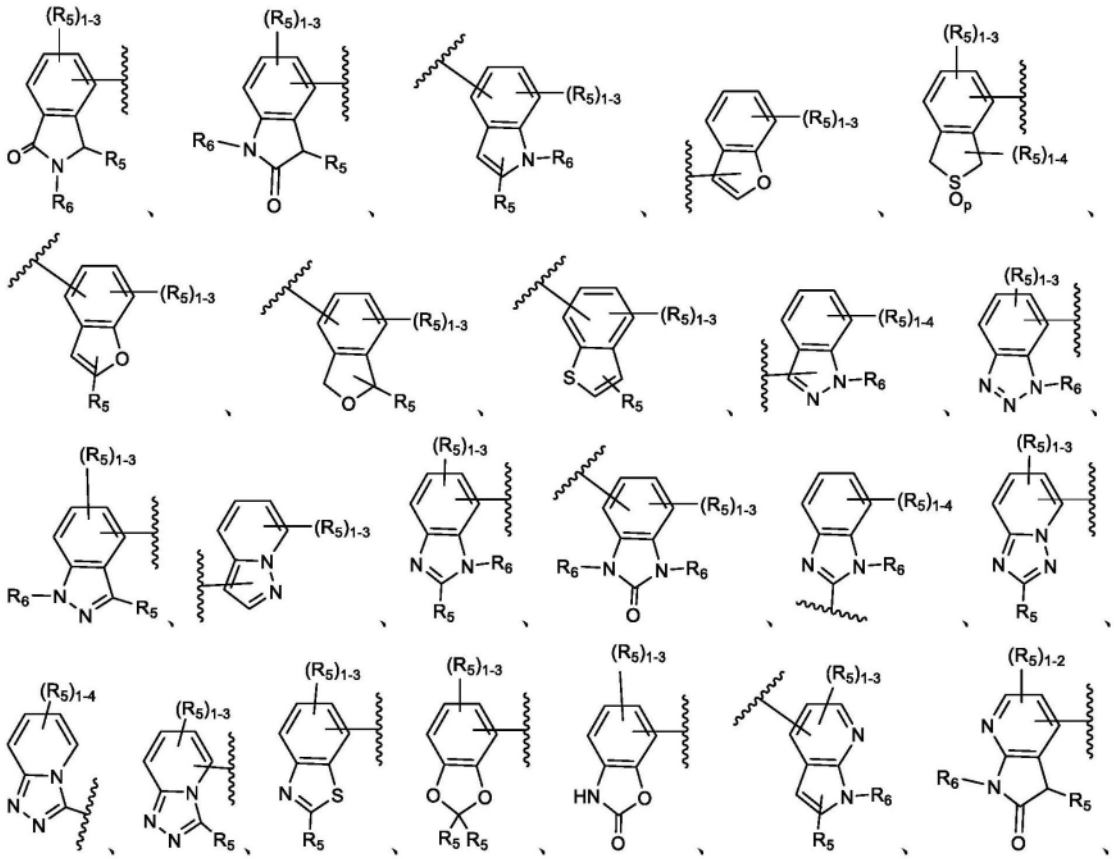
[0274] r在每次出现时独立地选自0、1及2。

[0275] 在另一个方面中,本发明提供具有式(IIa)-(IIIa)的化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

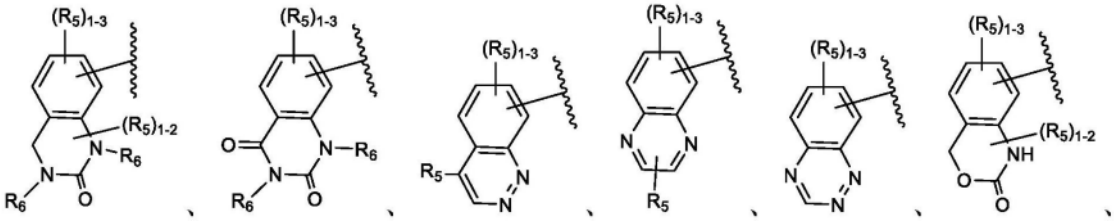
[0276] R_4独立地选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、

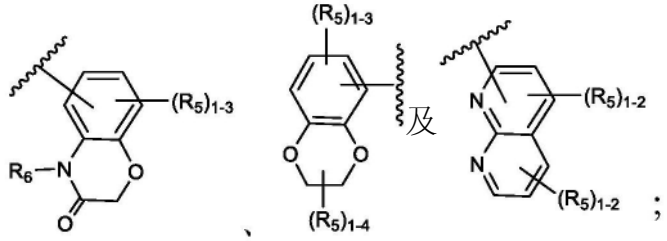


[0277]



[0278]

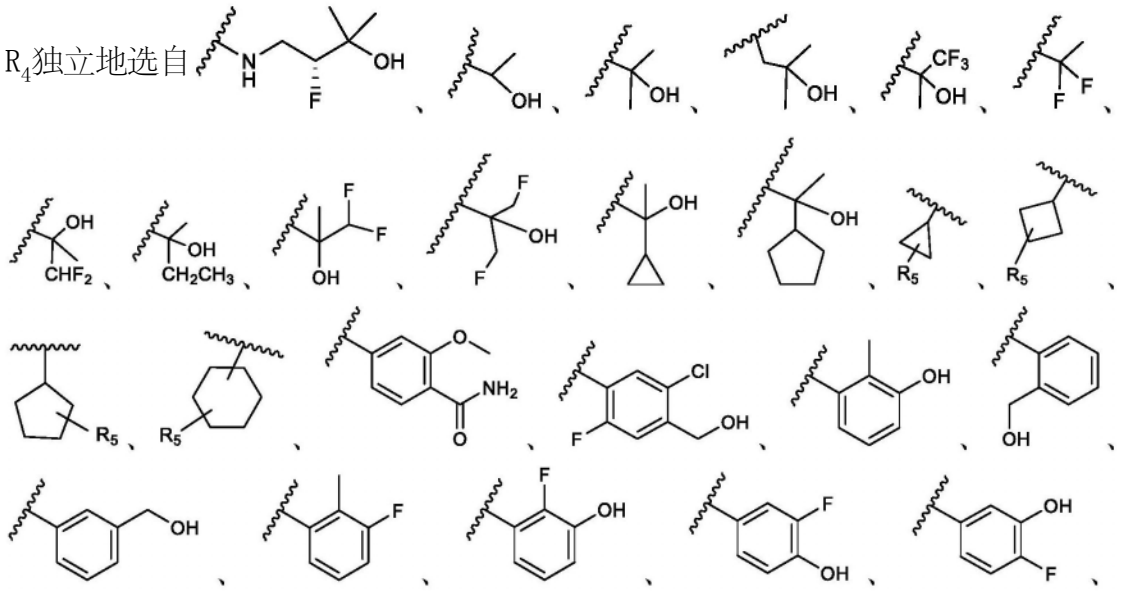


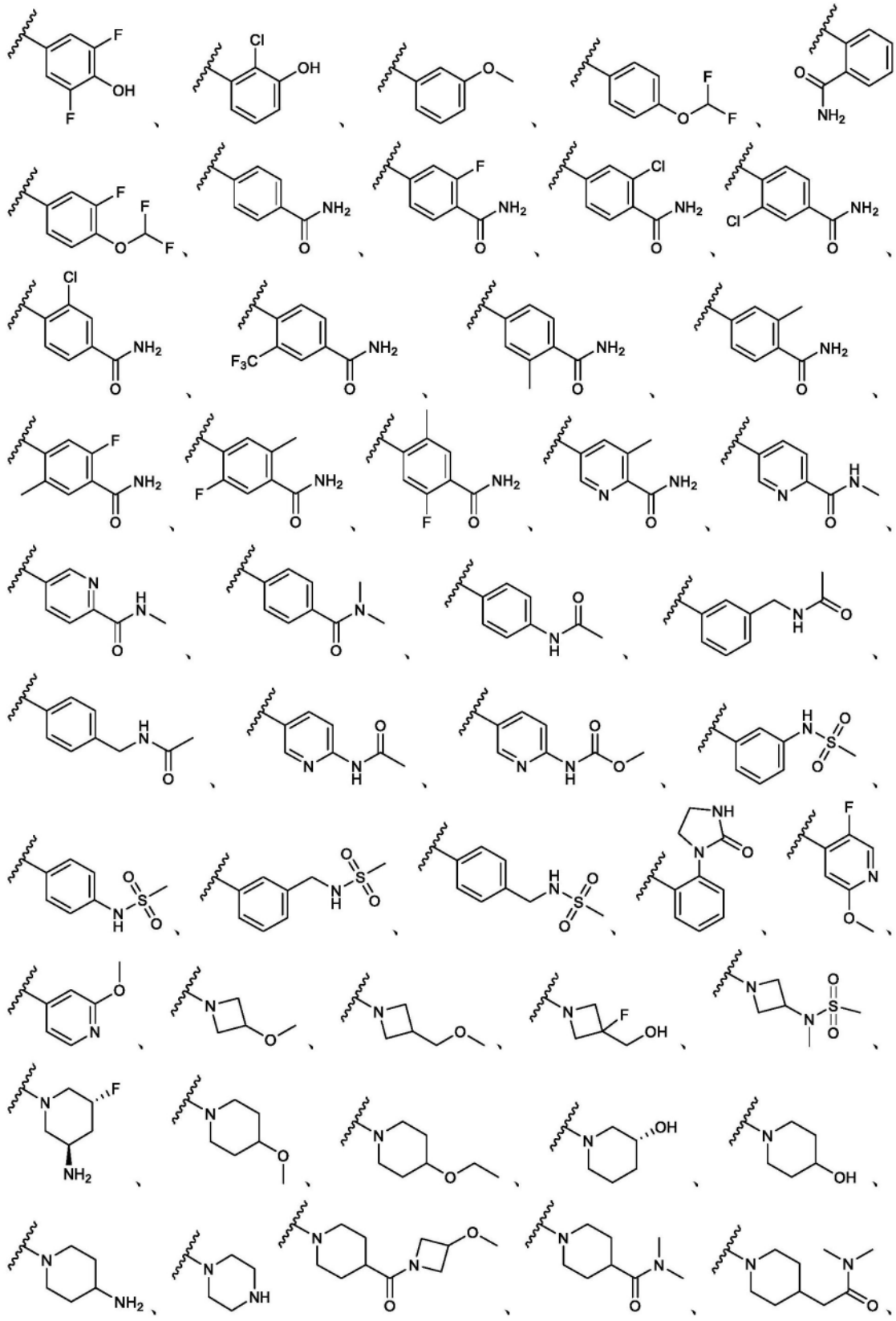
[0279] 

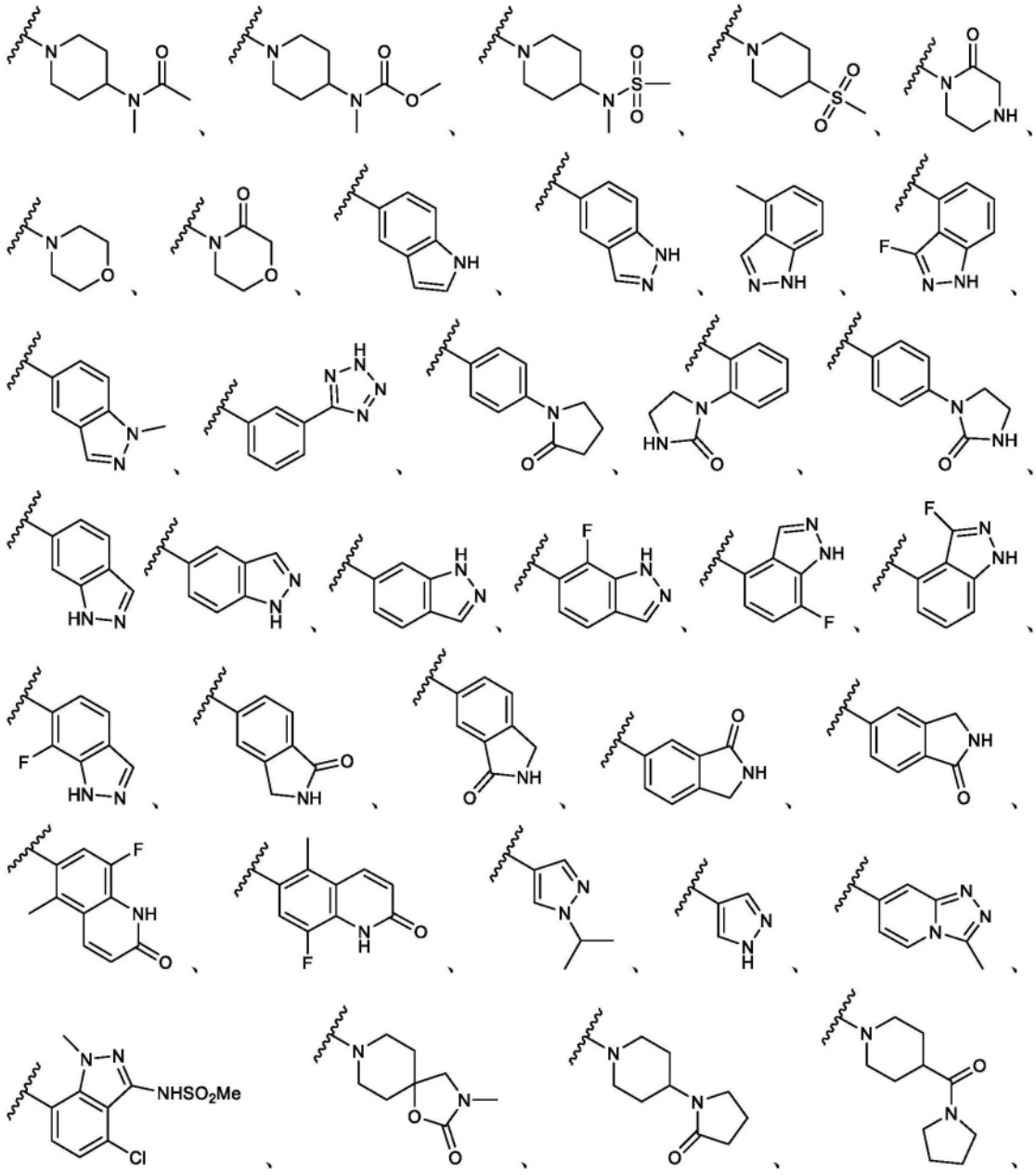
[0280] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、$-(CH_2)_rOR_b$、$-(CH_2)_rS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$、$-(CH_2)_rNR_aR_a$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、$-(CH_2)_rOC(=O)R_b$、$-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$、$-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基;且

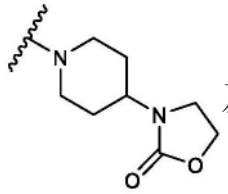
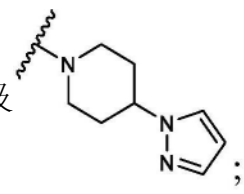
[0281] R_6独立地选自H及C_{1-5}烷基;且其它变量在式(IIa)-(IIIa)中所定义。

[0282] 在另一个方面中,本发明提供具有式(IIa)-(IIIa)的化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

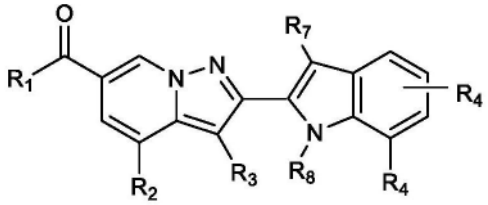
[0283] R_4独立地选自 

[0284] 

[0285] 

[0286]  及  且其它变量在式(IIa)-(IIIa)中所定义。;

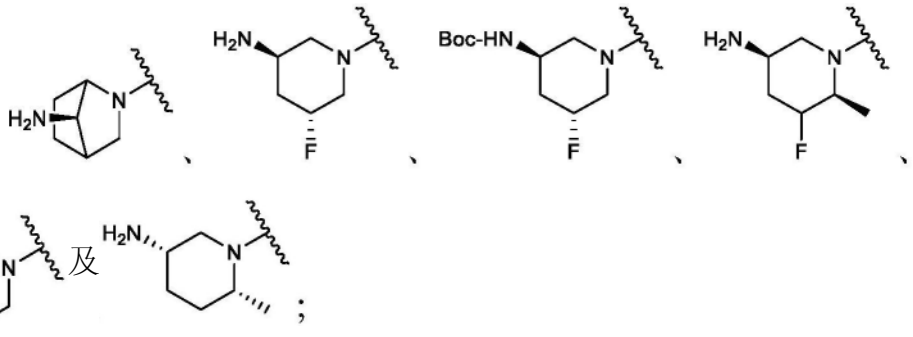
[0287] 在另一个方面中,本发明提供具有式(IVa)的化合物:

[0288] 

[0289] (IVa)

[0290] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,

其中：

[0291] R_1独立地选自  ；

[0292] R_2独立地选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取

[0293] 代的C_{1-3}烷基，及OC_{1-3}烷基；

[0294] R_3独立地选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取

[0295] 代的C_{1-3}烷基；

[0296] R_4独立地选自H、F、Cl、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基，及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基；

[0297] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$C(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$O(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基，及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基；

[0298] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$S(O)_pNR_aR_a$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基，及任选经一个或多个R_e取代的杂环基；

[0299] R_7独立地选自H、F及Cl；

[0300] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0301] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及任选经一个或多个R_e取代的-(CH_2)r-杂环基；或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环；

[0302] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-(CH_2)r杂环基；

[0303] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

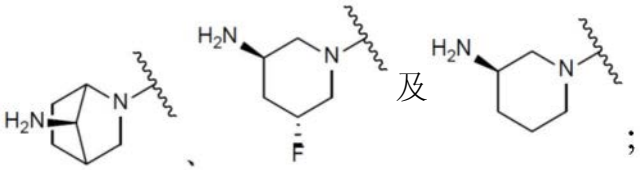
[0304] R_e独立地选自F、Cl、Br、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基，及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0305] R_f独立地选自F、Cl、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基，及苯基；

[0306] p在每次出现时独立地选自0、1及2；且

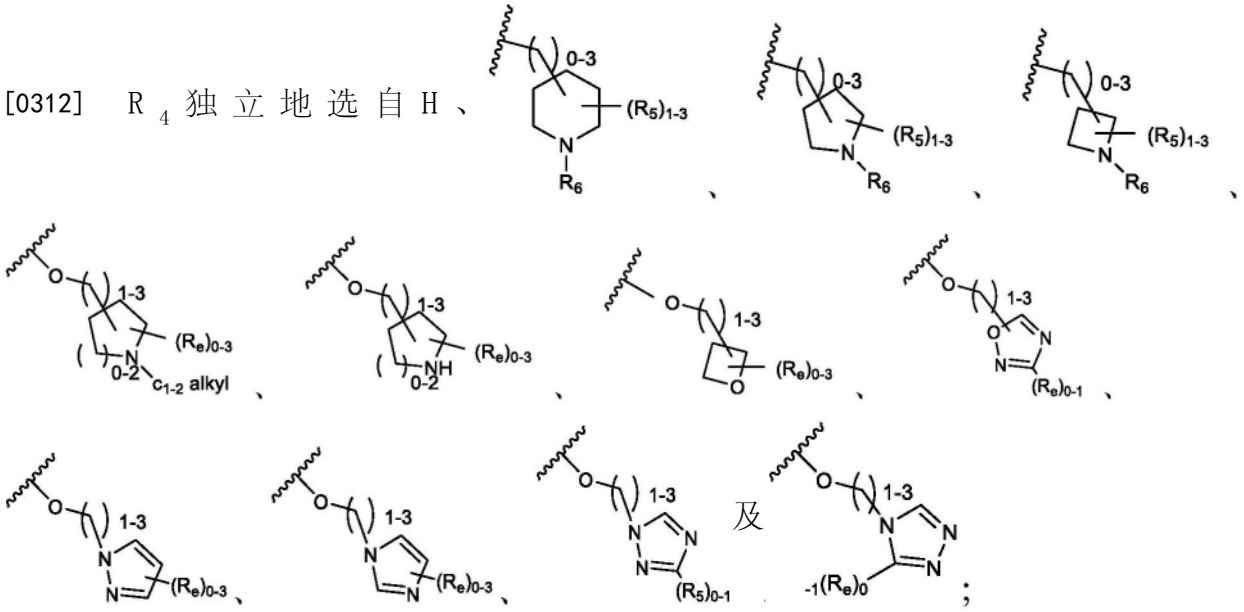
[0307] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0308] 在另一个方面中，本发明提供具有式(IVa)的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0309] R_1独立地选自 

[0310] R_2独立地选自H、F、Cl及OCH_3；

[0311] R_3独立地选自F、Cl及CH_3；

[0312] R_4独立地选自H、 

[0313] R_5独立地选自H、=O、C_{1-4}烷基、OH及NH_2；

[0314] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-5}烷基及-C(=O)R_b；

[0315] R_7为H；

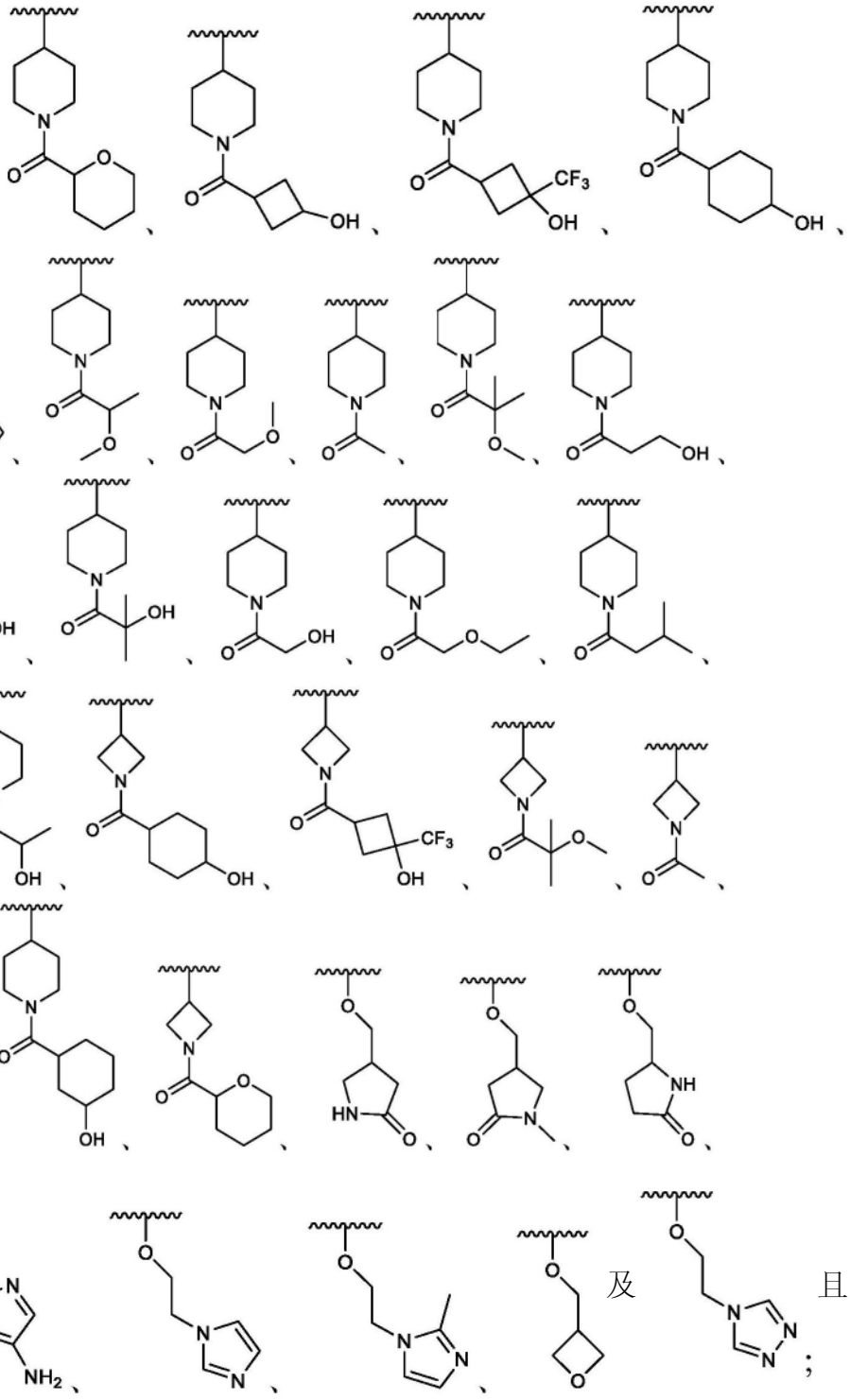
[0316] R_8独立地选自任选经环丙基取代的C_{1-2}烷基；

[0317] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基；

[0318] R_e独立地选自NH_2及任选经一个或多个R_f取代的C_{1-5}烷基；

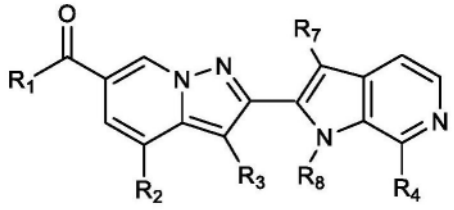
[0319] R_f独立地选自F、Cl、OH及OC_{1-5}烷基；

[0320] 在另一个方面中，本发明提供具有式(IIa)-(IIIa)的化合物，或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0321] R_4独立地选自  及且；

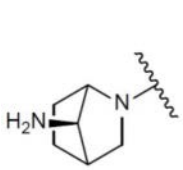
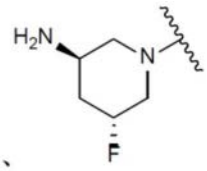
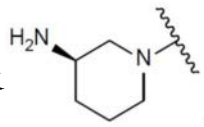
其它变量在式(IIa)-(IIIa)中所定义。

[0322] 在另一个方面中,本发明提供具有式(Va)的化合物,

[0323] 

(Va)

[0324] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0325] R_1独立地选自  、  及  ；

[0326] R_2独立地选自H、F、Cl、CH_3及OCH_3；

[0327] R_3独立地选自H、F、Cl、CH_3及CH_2OH；

[0328] R_4独立地选自H、F、Cl、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基，及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基；

[0329] R_5独立地选自H、F、Cl、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$C(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_rO(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基，及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基；

[0330] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基，及任选经一个或多个R_e取代的杂环基；

[0331] R_7独立地选自H、F及Cl；

[0332] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0333] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环；

[0334] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基；

[0335] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0336] R_e独立地选自F、Cl、Br、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-

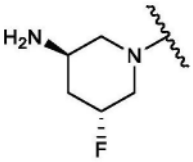
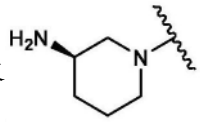
CO_2H、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0337] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0338] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

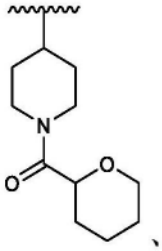
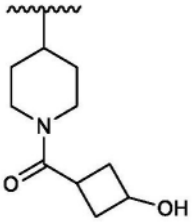
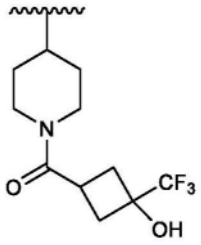
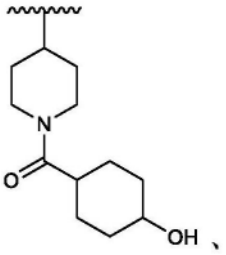
[0339] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

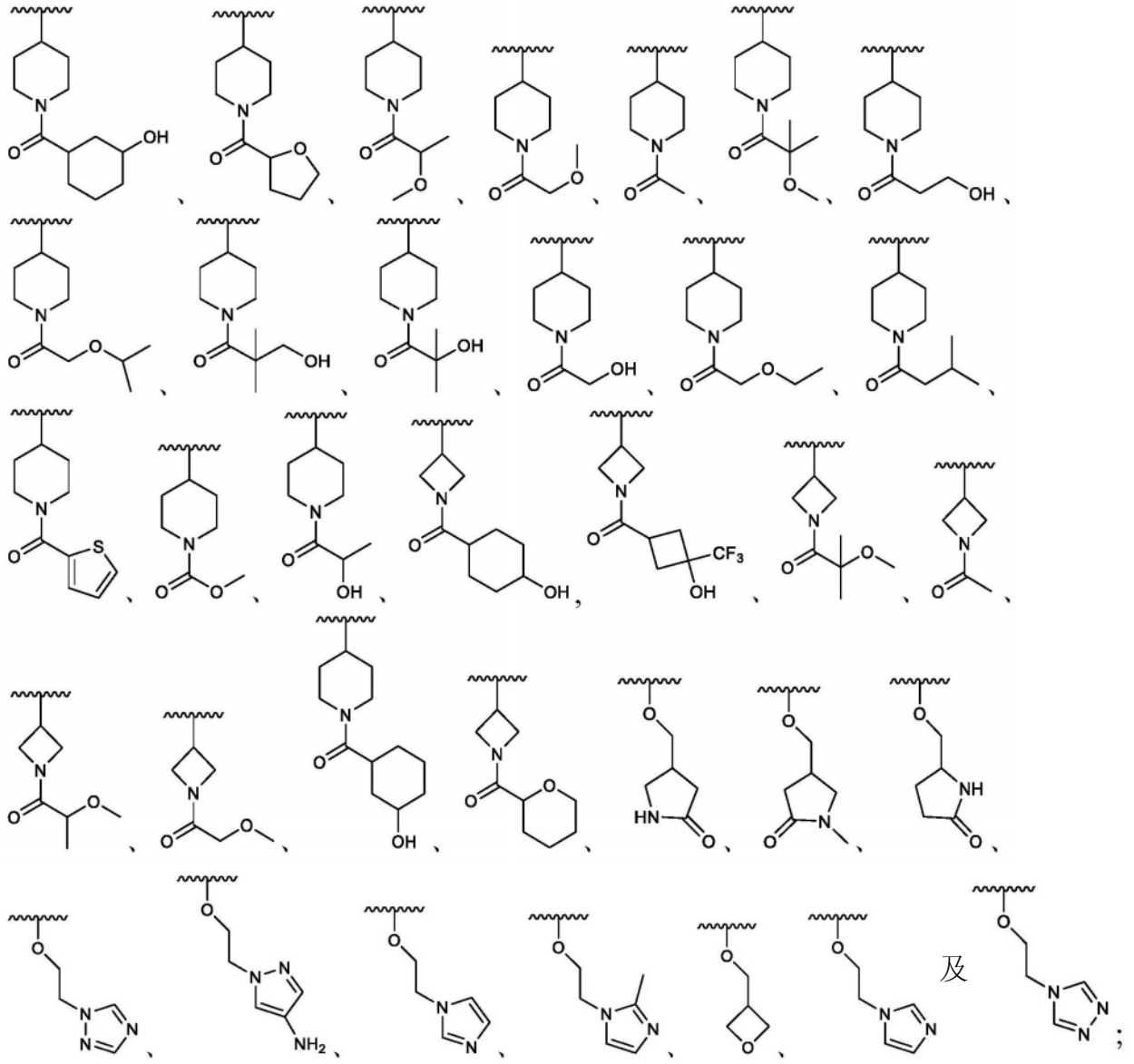
[0340] 在另一个方面中,本发明提供具有式(Va)的化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0341] R_1独立地选自  及  ;

[0342] R_2为CH_3;

[0343] R_3为CH_3;且

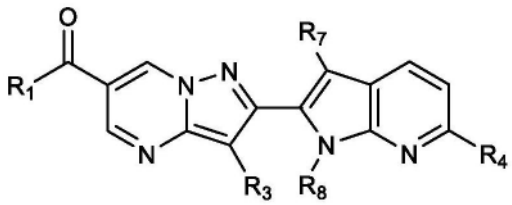
[0344] R_4独立地选自  、  、  、  、



[0345] R_7为H；

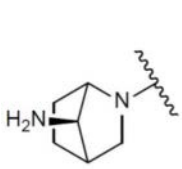
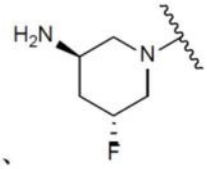
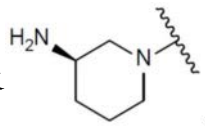
[0346] R_8任选自经环丙基取代的C_{1-2}烷基；

[0347] 在另一个方面中，本发明提供具有式(VIa)的化合物，

[0348] 

(VIa)

[0349] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0350] R_1独立地选自  、  及  ；

[0351] R_3独立地选自H、F及CH_3；

[0352] R_4独立地选自H、F、Cl、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基，及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基；

[0353] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$S(O)$_p$$R_c$、-$(CH_2)_r$S(O)$_p$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$C(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_rO(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基，及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基；

[0354] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基，及任选经一个或多个R_e取代的杂环基；

[0355] R_7独立地选自H、F及Cl；

[0356] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0357] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环；

[0358] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基；

[0359] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

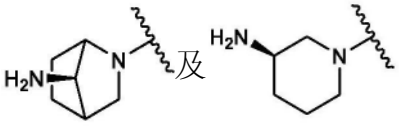
[0360] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基，及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0361] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基，及苯基；

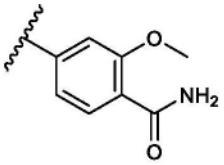
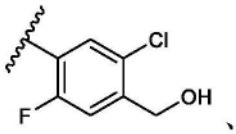
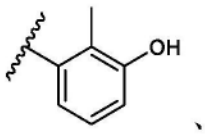
[0362] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

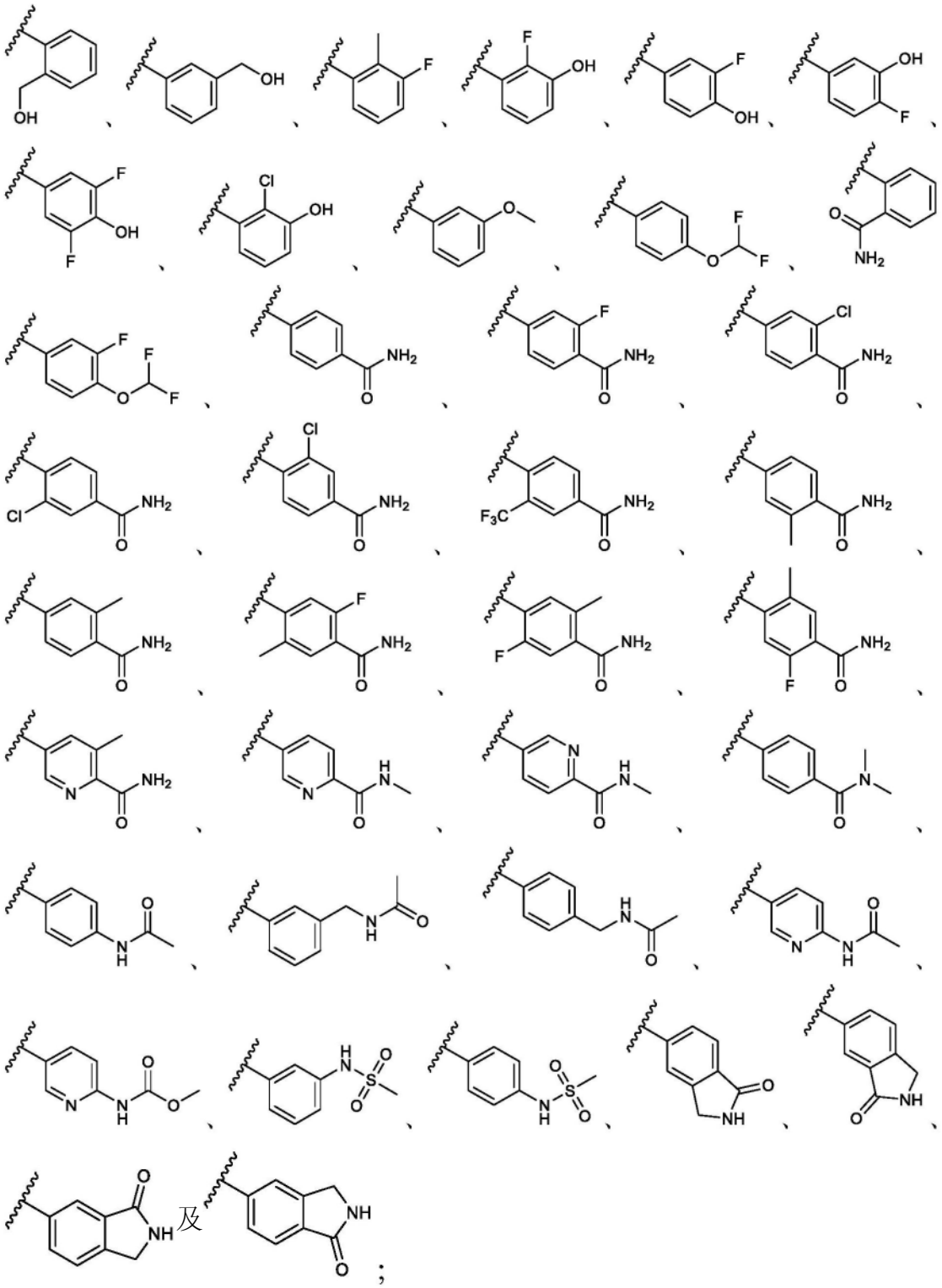
[0363] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0364] 在另一个方面中,本发明提供具有式(VIa)的化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0365] R_1独立地选自  及;

[0366] R_3为CH_3;

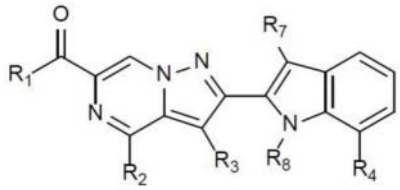
[0367] R_4独立地选自F、Cl、  、  、  、



[0368] R_7为H;且

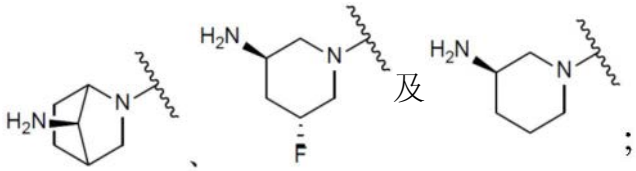
[0369] R_8任选自经环丙基取代的C_{1-2}烷基;

[0370] 在另一个方面中,本发明提供具有式(VII)的化合物,

[0371] 

(VII)

[0372] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或医药学上可接受的盐,其中:

[0373] R_1独立地选自  ;

[0374] R_2独立地选自H、F、Cl、CH_3及OCH_3;

[0375] R_3独立地选自H、F及CH_3;

[0376] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、视情况经一或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0377] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$C(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_rO(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、视情况经一或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、视情况经一或多个$R_e$取代的芳基,及视情况经一或多个$R_e$取代的杂环基;

[0378] R_6独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$S(O)_pNR_aR_a$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、视情况经一或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_e取代的芳基,及视情况经一或多个R_e取代的杂环基;

[0379] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0380] R_8独立地选自H及视情况经一或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0381] R_a独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成视情况经一或多个R_e取代的杂环;

[0382] R_b独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0383] R_c独立地选自视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

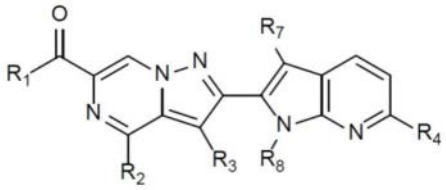
[0384] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、视情况经一或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0385] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、视情况经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0386] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

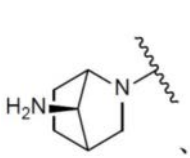
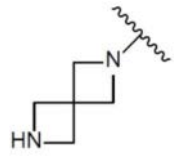
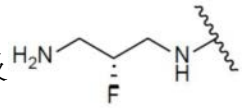
[0387] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0388] 在另一个方面中,本发明提供具有式(VIII)的化合物,

[0389] 

(VIII)

[0390] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或医药学上可接受的盐,其中:

[0391] R_1独立地选自  、  及  ;

[0392] R_2独立地选自H、F及OCH_3;

[0393] R_3独立地选自H、F及CH_3;

[0394] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、视情况经一或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0395] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$C(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$O(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、视情况经一或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、视情况经一或多个$R_e$取代的芳基,及视情况经一或多个$R_e$取代的杂环基;

[0396] R_6独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、视情况经一或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_e取代的芳基,及视

情况经一或多个R_e取代的杂环基;

[0397] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0398] R_8独立地选自H及视情况经一或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0399] R_a独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成视情况经一或多个R_e取代的杂环;

[0400] R_b独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0401] R_c独立地选自视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0402] R_d独立地选自H及视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基;

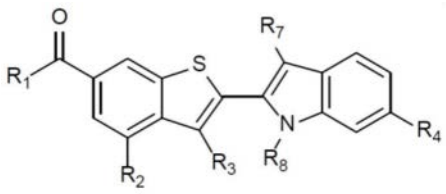
[0403] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、视情况经一或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、视情况经一或多个Rf取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0404] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、视情况经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0405] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

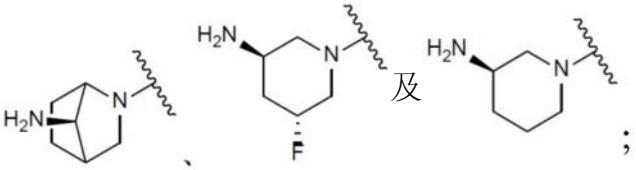
[0406] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0407] 在另一个方面中,本发明提供具有式(IX)的化合物,

[0408] 

(IX)

[0409] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或医药学上可接受的盐,其中:

[0410] R_1独立地选自  ;

[0411] R_2独立地选自H、F、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH及OCH_3;

[0412] R_3独立地选自H、F、Cl、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_3、$CH_2CH_2NH_2$及$CH_2CH_2N_3$;

[0413] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基

的取代基取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、视情况经一或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0414] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$C(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$O(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、视情况经一或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、视情况经一或多个$R_e$取代的芳基,及视情况经一或多个$R_e$取代的杂环基;

[0415] R_6独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$S(O)_pNR_aR_a$、-$C(=O)R_b$、-$C(=O)OR_b$、-$C(=O)NR_aR_a$、视情况经一或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_e取代的芳基,及视情况经一或多个R_e取代的杂环基;

[0416] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0417] R_8独立地选自H及视情况经一或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0418] R_a独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成视情况经一或多个R_e取代的杂环;

[0419] R_b独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0420] R_c独立地选自视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

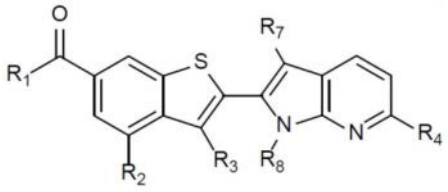
[0421] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、视情况经一或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0422] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、视情况经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0423] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

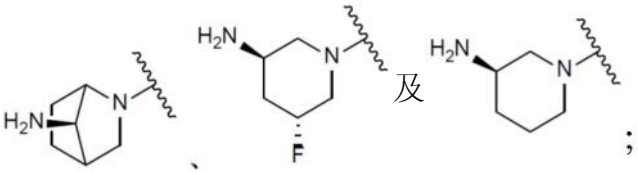
[0424] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0425] 在另一个方面中,本发明提供具有式(X)的化合物,

[0426] 

(X)

[0427] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或医药学上可接受的盐,其中:

[0428] R_1独立地选自  ;

[0429] R_2独立地选自H、F、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH及OCH_3;

[0430] R_3独立地选自H、F、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_3、$CH_2CH_2NH_2$及$CH_2CH_2N_3$;

[0431] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、视情况经一或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且视情况经一或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0432] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$C(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$O(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、视情况经一或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、视情况经一或多个$R_e$取代的芳基,及视情况经一或多个$R_e$取代的杂环基;

[0433] R_6独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$S(O)_pNR_aR_a$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、视情况经一或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_e取代的芳基,及视情况经一或多个R_e取代的杂环基;

[0434] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0435] R_8独立地选自H及视情况经一或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0436] R_a独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成视情况经一或多个R_e取代的杂环;

[0437] R_b独立地选自H、视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0438] R_c独立地选自视情况经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、视情况经一或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及视情况经一或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

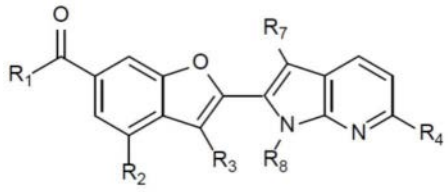
[0439] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、视情况经一或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及视情况经一或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0440] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、视情况经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0441] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

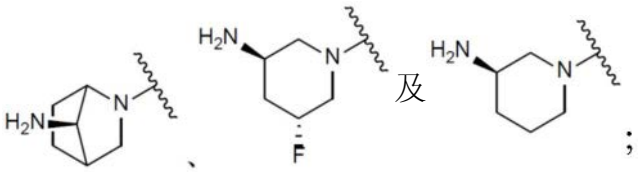
[0442] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0443] 在另一个方面中,本发明提供具有式(XI)的化合物,

[0444] 

(XI)

[0445] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0446] R_1独立地选自  ;

[0447] R_2独立地选自H、F、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH及OCH_3;

[0448] R_3独立地选自H、F、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_3、$CH_2CH_2NH_2$及$CH_2CH_2N_3$;

[0449] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0450] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$S(O)$_p$$R_c$、-$(CH_2)_r$S(O)$_p$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_a$S(O)$_p$$R_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_a$C(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_a$C(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_a$C(=O)$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$C(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$R_b$、-$(CH_2)_r$OC(=O)$OR_b$、-$(CH_2)_rO(CH_2)_r$C(=O)$NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基;

[0451] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-S(O)$_p$$R_c$、-S(O)$_p$$NR_aR_a$、-C

(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基,及任选经一个或多个R_e取代的杂环基;

[0452] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0453] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0454] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环;

[0455] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0456] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0457] R_d独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基;

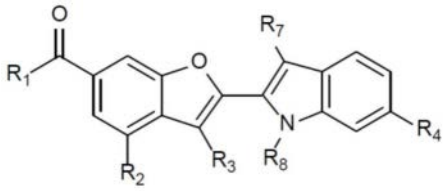
[0458] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0459] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0460] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

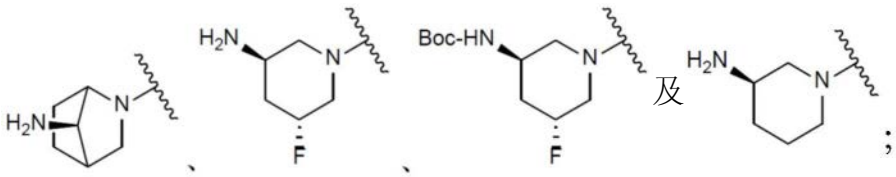
[0461] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0462] 在另一个方面中,本发明提供具有式(XII)的化合物,

[0463] 

(XII)

[0464] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0465] R_1独立地选自  ;

[0466] R_2独立地选自H、F、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH及OCH_3;

[0467] R_3独立地选自H、F、CH_3、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_3、$CH_2CH_2NH_2$及$CH_2CH_2N_3$;

[0468] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基,及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基;

[0469] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$C(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$O(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基,及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基;

[0470] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$S(O)_pNR_aR_a$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基,及任选经一个或多个R_e取代的杂环基;

[0471] R_7独立地选自H、F及Cl;

[0472] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0473] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环;

[0474] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基;

[0475] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基,及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0476] R_d独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基;

[0477] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-N(C_{1-4}烷基)$_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基,及任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

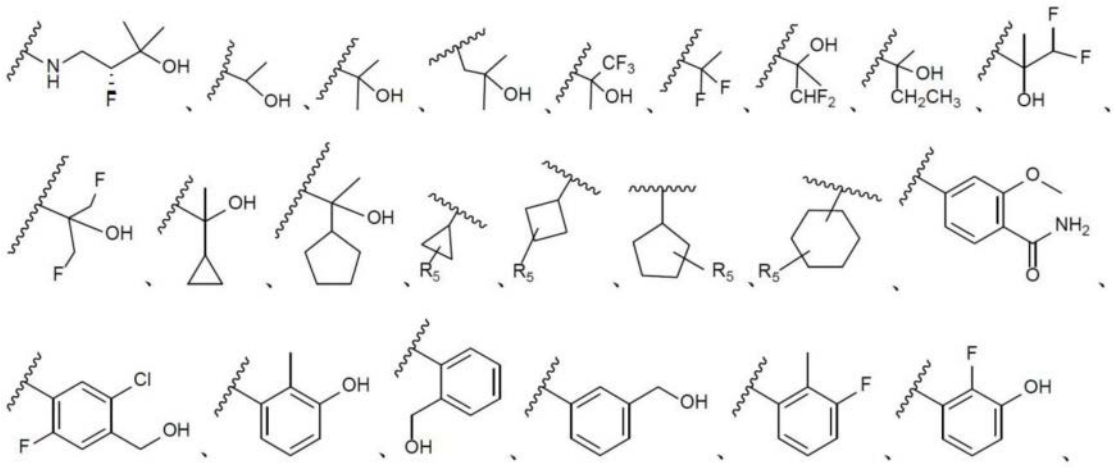
[0478] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基;

[0479] p在每次出现时独立地选自0、1及2;且

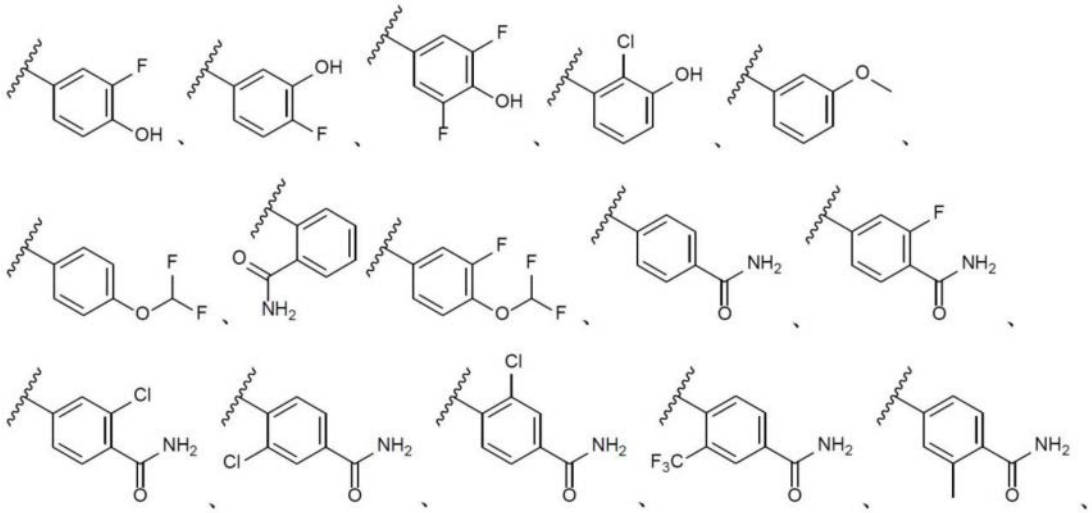
[0480] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0481] 在另一个方面中,本发明提供具有式(IX)至(XII)的化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中;

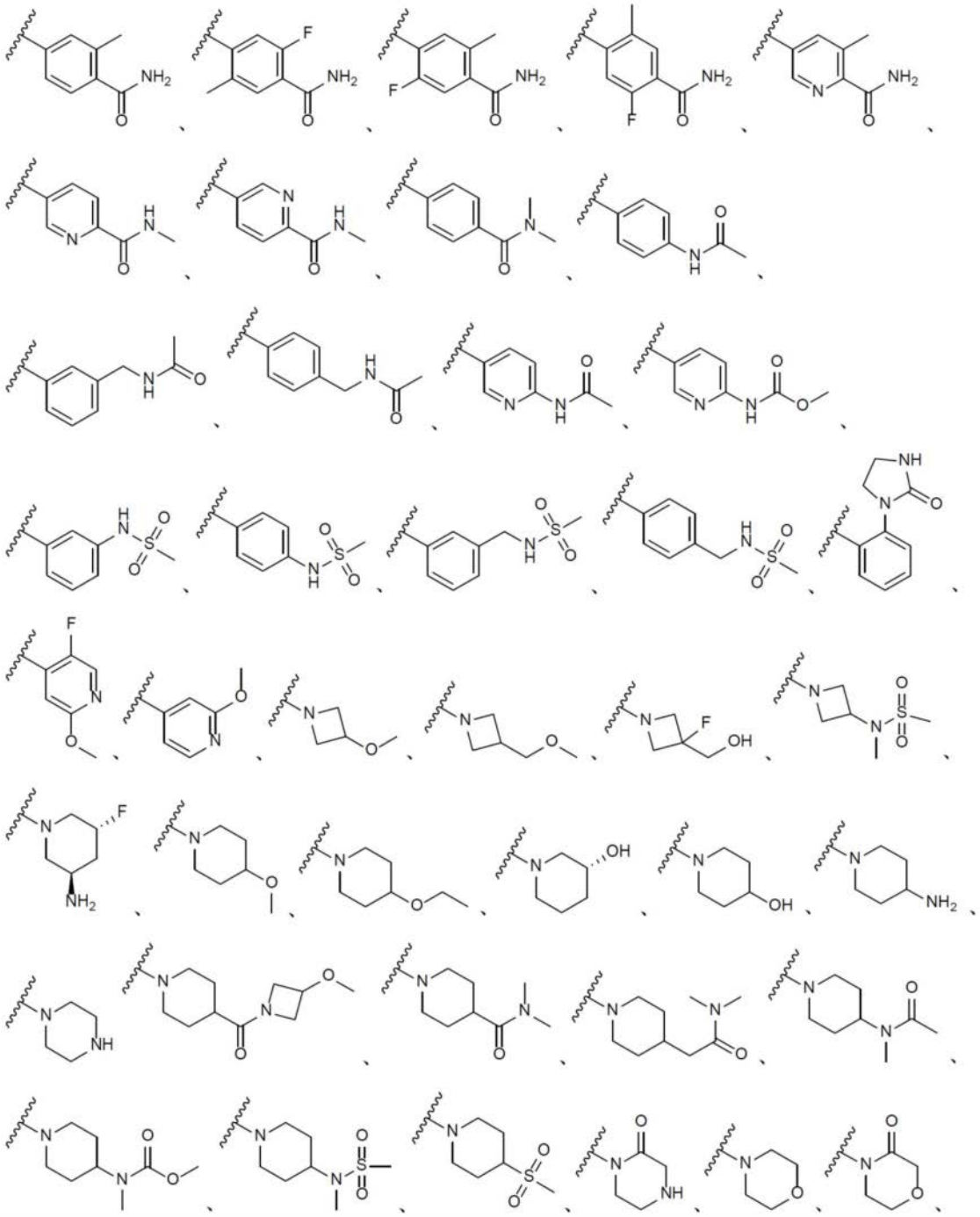
[0482] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、

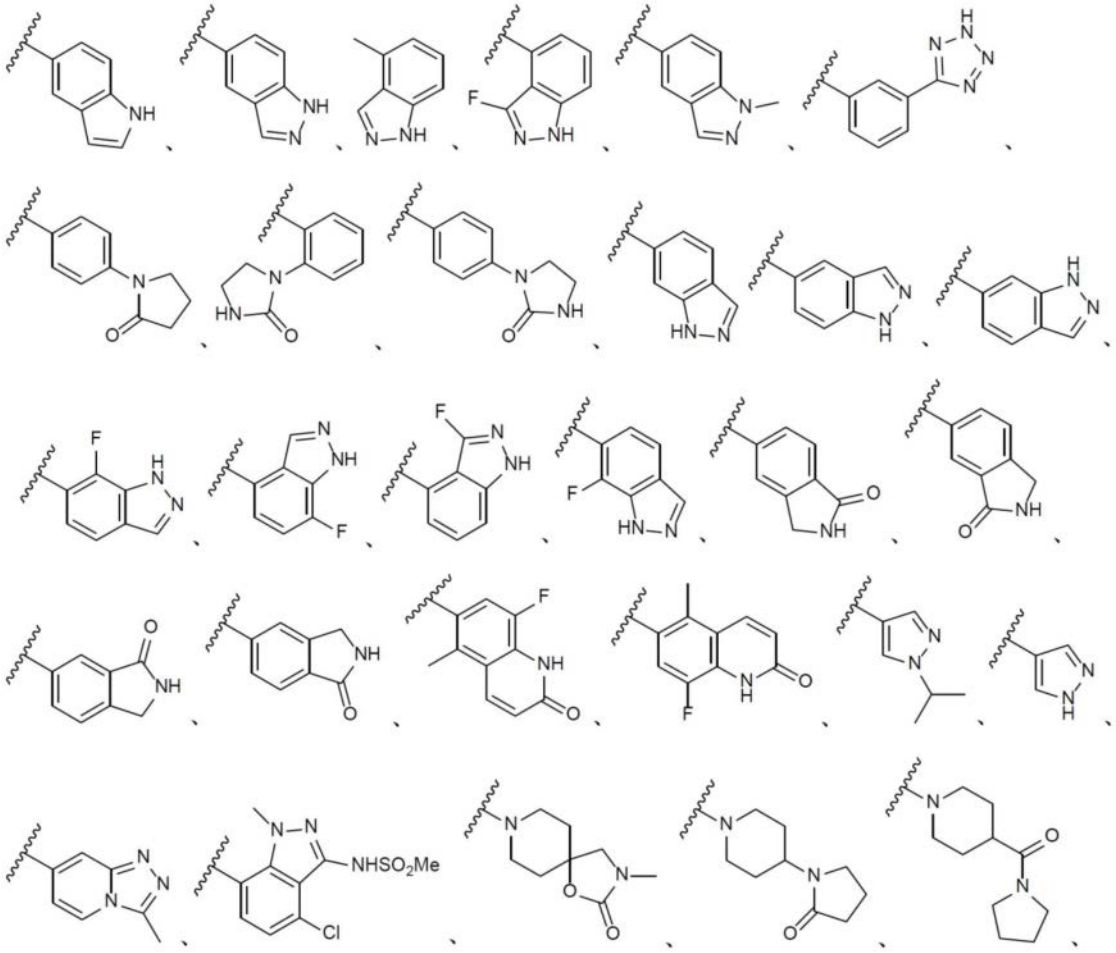


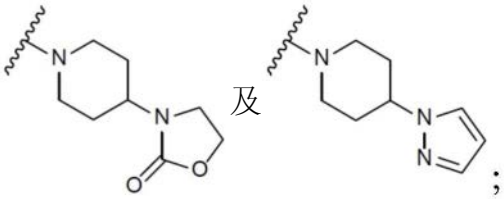
[0483]



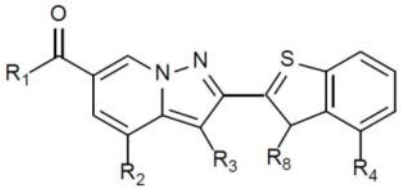
[0484]



[0485] 

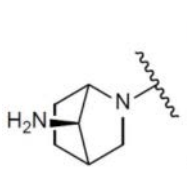
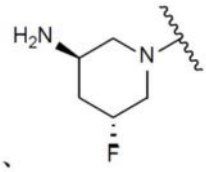
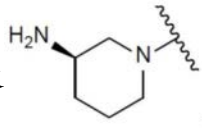
 及；及其它为式(IX)至式(XII)所定义的变体。

[0486] 在另一个方面中,本发明提供具有式(XIII)的化合物,

[0487] 

(XIII)

[0488] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0489] R_1独立地选自  、  及  ；

[0490] R_2独立地选自H、F、CH_3及OCH_3；

[0491] R_3独立地选自H、F及CH_3；

[0492] R_4独立地选自H、F、Cl、Br、-C(=O)R_b、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个选自F、Cl、OH及C_{3-6}环烷基的取代基取代的-NH-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-芳基、任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-12}环烷基，及包含碳原子及1至5个选自N、NR_6、O及S的杂原子且任选经一个或多个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-10元杂环基；

[0493] R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CH_2)_r$$OR_b$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$S(O)_pNR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aS(O)_pR_c$、-$(CH_2)_r$$NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$C(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$C(=O)NR_aR_a$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)R_b$、-$(CH_2)_r$$OC(=O)OR_b$、-$(CH_2)_r$$O(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基，及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基；

[0494] R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$S(O)_pNR_aR_a$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、任选经一个或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个R_e取代的芳基，及任选经一个或多个R_e取代的杂环基；

[0495] R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0496] R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环；

[0497] R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$杂环基；

[0498] R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0499] R_d独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基；

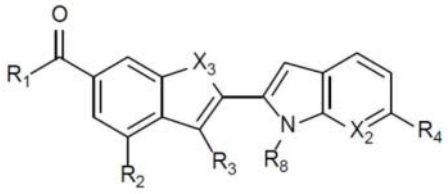
[0500] R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、-NH-C_{1-4}烷基、-$N(C_{1-4}烷基)_2$、=O、OH、-OC_{1-6}烷基、-CO_2H、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、任选经一个或多个Rf取代的-$(CH_2)_r$-芳基，及任选经一个或多个Rf取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0501] R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基，及苯基；

[0502] p在每次出现时独立地选自0、1及2；且

[0503] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4。

[0504] 在另一个方面中，本发明提供具有式(XIV)的化合物，

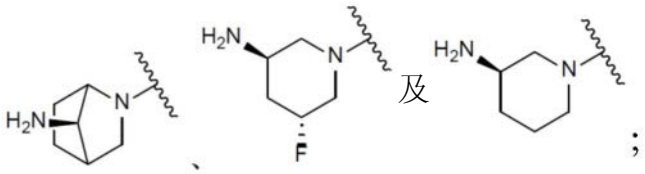
[0505] 

(XIV)

[0506] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0507] X_2独立地选自CR_4及N；

[0508] X_3独立地选自O及S；

[0509] R_1独立地选自  ；

[0510] R_2独立地选自CH_2OH、CH_2CH_2OH及OCH_3；

[0511] R_3独立地选自CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2NH_2、$CH_2CH_2NH_2$及$CH_2CH_2N_3$；

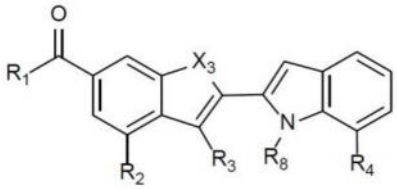
[0512] R_4独立地选自H及任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-4}烷基；其限制条件为R_4不均为任选经一个或多个R_5取代的-O-C_{1-4}烷基；

[0513] R_5独立地选自OH及任选经一个或多个R_e取代的杂环基；

[0514] R_8独立地选自H及任选经C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基；且

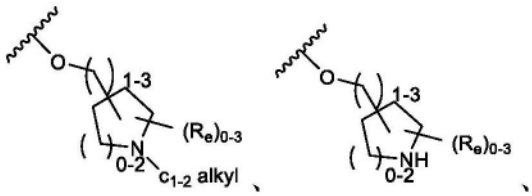
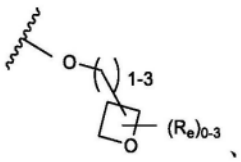
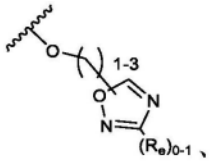
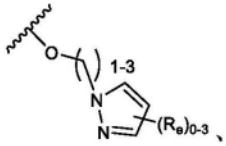
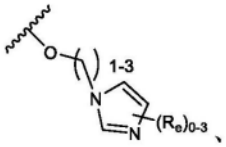
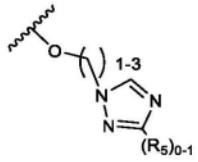
[0515] R_e独立地选自NH_2及C_{1-3}烷基。

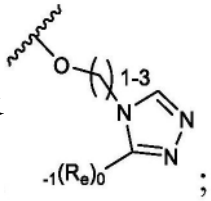
[0516] 在另一个方面中，本发明提供具有式(XV)的化合物，

[0517] 

(XV)

[0518] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0519] R_4独立地选自H、OCH_3、OCH_2CH_2OH、  、、  、  、  、  、 

[0520] 及 

;

[0521] R_8为经C_{3-6}环烷基取代的C_{1-3}烷基;且

[0522] R_e独立地选自NH_2及C_{1-3}烷基;及为式(XIV)所定义的变体。

[0523] 本发明化合物的典型非限制性实施例包括:

[0524] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(1);

[0525] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(2);

[0526] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(3);

[0527] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(4);

[0528] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]-庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(5);

[0529] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(6);

[0530] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(7);

[0531] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(8);

[0532] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(9);

[0533] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(10);

[0534] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(11);

[0535] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-

6-基)甲酮(12)；

[0536] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(13)；

[0537] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(14)；

[0538] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(15)；

[0539] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(16)；

[0540] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-甲酮(17)；

[0541] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(18)；

[0542] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(19)；

[0543] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(20)；

[0544] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(21)；

[0545] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(22)；

[0546] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(23)；

[0547] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(24)；

[0548] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(25)；

[0549] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(26)；

[0550] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(27)；

[0551] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(28)；

[0552] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(29)；

[0553] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]

吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(30)；

[0554] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(31)；

[0555] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(32)；

[0556] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-(甲氧基甲基)-氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(33)；

[0557] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(34)；

[0558] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(35)；

[0559] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(36)；

[0560] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(37)；

[0561] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(38)；

[0562] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(39)；

[0563] 3((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(40)；

[0564] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(41)；

[0565] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(42)；

[0566] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(43)；

[0567] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(44)；

[0568] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(45)；

[0569] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(46)；

[0570] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲

氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(47);

[0571] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(48);

[0572] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(49);

[0573] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(50);

[0574] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(51);

[0575] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(52);

[0576] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(53);

[0577] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(54);

[0578] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(55);

[0579] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(56);

[0580] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(57);

[0581] N-(7-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲烷磺酰胺(58);

[0582] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(59);

[0583] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(60);

[0584] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(61);

[0585] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(62);

[0586] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(63);

[0587] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-

a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(64)；

[0588] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(65)；

[0589] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(66)；

[0590] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(67)；

[0591] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(68)；

[0592] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(69)；

[0593] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(70)；

[0594] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(71)；

[0595] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(72)；

[0596] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(73)；

[0597] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(74)；

[0598] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(75)；

[0599] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(76)；

[0600] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(77)；

[0601] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(78)；

[0602] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(79)；

[0603] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(80)；

[0604] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(81)；

[0605] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(82)；

[0606] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(83)；

[0607] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(84)；

[0608] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯甲酰胺(85)；

[0609] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(86)；

[0610] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(87)；

[0611] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(88)；

[0612] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(89)；

[0613] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(90)；

[0614] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(91)；

[0615] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(92)；

[0616] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺(93)；

[0617] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(94)；

[0618] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(95)；

[0619] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(96)；

[0620] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(97)；

[0621] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(98)；

[0622] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(99)；

[0623] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(100)；

[0624] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(101);

[0625] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(102);

[0626] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(103);

[0627] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(104);

[0628] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(105);

[0629] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(106、107,为非对映异构体);

[0630] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)甲酮(108);

[0631] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)甲酮(109);

[0632] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(110);

[0633] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)甲酮(111);

[0634] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(112);

[0635] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲酮(113);

[0636] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲酮(114);

[0637] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲酮(115);

[0638] (2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)(2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲酮(116);

[0639] (R)-N-(3-氨基-2-氟丙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酰胺(117);

[0640] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(118);

[0641] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(119);

[0642] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯

并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(120)；

[0643] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(121)；

[0644] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(122)；

[0645] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(123)；

[0646] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺(124)；

[0647] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺(125)；

[0648] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(126)；

[0649] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(127)；

[0650] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(128)；

[0651] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(129)；

[0652] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(130)；

[0653] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(131)；

[0654] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并-[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(132)；

[0655] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(133)；

[0656] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(134)；

[0657] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(135)；

[0658] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(136)；

[0659] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(137)；

[0660] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(138)；

[0661] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(139);

[0662] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(140);

[0663] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(141);

[0664] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮(142);

[0665] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(143);

[0666] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(144);

[0667] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(145);

[0668] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(146);

[0669] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(147);

[0670] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(148);

[0671] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(149);

[0672] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]-庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(150);

[0673] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(151);

[0674] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺(152);

[0675] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺(153);

[0676] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(154);

[0677] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(155);

[0678] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(156);

[0679] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲

酮(157)；

[0680] 3-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-乙氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(158)；

[0681] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(159)；

[0682] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(160)；

[0683] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(161)；

[0684] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺(162)；

[0685] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(163)；

[0686] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(164)；

[0687] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(165)；

[0688] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(166)；

[0689] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(167)；

[0690] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(168)；

[0691] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(169)；

[0692] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(170)；

[0693] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(171)；

[0694] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(172)；

[0695] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(173)；

[0696] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(174)；

[0697] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮(175)；

[0698] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-

基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(176)；

[0699] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(177)；

[0700] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(178)；

[0701] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(179)；

[0702] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(180)；

[0703] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(181)；

[0704] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(182)；

[0705] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺(183)；

[0706] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(184)；

[0707] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺(185)；

[0708] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(186)；

[0709] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(187)；

[0710] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-甲基吡啶酰胺(188)；

[0711] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(189)；

[0712] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(190)；

[0713] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(191)；

[0714] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(192)；

[0715] 1-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌嗪-2-酮(193)；

[0716] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(194)；

[0717] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮(195)；

[0718] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺(196)；

[0719] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(197)；

[0720] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(198)；

[0721] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺(199)；

[0722] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(200)；

[0723] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(201)；

[0724] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(202)；

[0725] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(203)；

[0726] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮(204)；

[0727] 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(205)；

[0728] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺(206)；

[0729] 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(207)；

[0730] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(208)；

[0731] [2-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇(209)；

[0732] [3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇(210)；

[0733] N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺(211)；

[0734] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基苯基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(212)；

[0735] N-[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺(213)；

[0736] N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]乙酰胺(214);

[0737] N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺(215);

[0738] N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺(216);

[0739] 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(217);

[0740] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(218);

[0741] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(219);

[0742] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(220);

[0743] N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺(221);

[0744] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(222);

[0745] 2-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺(223);

[0746] N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺(224);

[0747] 6-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮(225);

[0748] N-[5-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-2-基]乙酰胺(226);

[0749] [3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇(227);

[0750] N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺(228);

[0751] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺(229);

[0752] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(230);

[0753] N-[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺(231);

[0754] N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺(232);

[0755] [2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇(233)；

[0756] N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺(234)；

[0757] N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺(235)；

[0758] [3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇(236)；

[0759] 2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺(237)；

[0760] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(238)；

[0761] 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮(239)；

[0762] N-[5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-2-基]乙酰胺(240)；

[0763] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(241)；

[0764] 1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺(242)；

[0765] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺(243)；

[0766] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺(244)；

[0767] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯(245)；

[0768] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(246)；

[0769] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(247)；

[0770] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(248)；

[0771] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(249)；

[0772] 2-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N,N-二甲基乙酰胺(250)；

[0773] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(251)；

[0774] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺(252)；

[0775] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺(253)；

[0776] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(254)；

[0777] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯(255)；

[0778] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(256)；

[0779] 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(257)；

[0780] 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮(258)；

[0781] 3-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚(259)；

[0782] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(260)；

[0783] 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(261)；

[0784] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺(262)；

[0785] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺(263)；

[0786] 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(264)；

[0787] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(265)；

[0788] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(266)；

[0789] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啉-3-酮(267)；

[0790] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(268)；

[0791] 8-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基-1-氧杂-3,8-二氮螺[4.5]癸-2-酮(269)；

[0792] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(270)；

[0793] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺(271)；

[0794] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯(272)；

[0795] 1-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮(273)；

[0796] (5S)-5-{[(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基]甲基}吡咯烷-2-酮(274)；

[0797] 4-{[(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基]甲基}吡咯烷-2-酮(275)；

[0798] (3R)-1-{4-氯-2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(276)；

[0799] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(277)；

[0800] 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯酚(278)；

[0801] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺(279)；

[0802] 1-[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(280)；

[0803] 1-[2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(281)；

[0804] 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚(282)；

[0805] 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯酚(283)；

[0806] 5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(284)；

[0807] 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(285);

[0808] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺(286);

[0809] 5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(287);

[0810] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-{3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(288);

[0811] (3R,5R)-1-{4-氯-2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(289);

[0812] (3R,5R)-1-{4-氯-2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(290);

[0813] (3R)-1-{4-氯-2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(291);

[0814] (3R)-1-{4-氯-2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(292);

[0815] 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(293);

[0816] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-氯苯甲酰胺(294);

[0817] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-{3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基}-1H-吲哚-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(295);

[0818] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(296);

[0819] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(297);

[0820] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(298);

[0821] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(299);

[0822] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(300);

[0823] 3-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚(301);

[0824] 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(302);

[0825] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲氧基苯甲酰胺(303)；

[0826] 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮(304)；

[0827] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(305)；

[0828] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(306)；

[0829] 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(307)；

[0830] N-[5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基]氨基甲酸甲酯(308)；

[0831] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(309)；

[0832] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(310)；

[0833] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(311)；

[0834] 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮(312)；

[0835] 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯酚(313)；

[0836] 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯酚(314)；

[0837] 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(315)；

[0838] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺(316)；

[0839] 5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮(317)；

[0840] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(318)；

[0841] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啉-3-酮(319)；

[0842] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(320)；

[0843] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(321)；

[0844] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(322)；

[0845] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(323)；

[0846] 6-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮(324)；

[0847] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯(325)；

[0848] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(326)；

[0849] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(327)；

[0850] 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(328)；

[0851] 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮(329)；

[0852] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-6-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(330)；

[0853] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-5-氟-2-甲基苯甲酰胺(331)；

[0854] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(332)；

[0855] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(333)；

[0856] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-甲基苯甲酰胺(334)；

[0857] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(335)；

[0858] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-6-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(336)；

[0859] N-[7-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基]甲烷磺酰胺(337)；

[0860] 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,

5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮(338)；

[0861] 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺(339)；

[0862] 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(340)；

[0863] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(341)；

[0864] N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺(342)；

[0865] N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺(343)；

[0866] [3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇(344)；

[0867] (3R)-1-{2-[1'-(环丙基甲基)-1H,1'H-[5,6'-二吲哚]-2'-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(345)；

[0868] 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮(346)；

[0869] N-[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺(347)；

[0870] N-[5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-2-基]乙酰胺(348)；

[0871] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(349)；

[0872] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(350)；

[0873] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(351)；

[0874] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯(352)；

[0875] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺(353)；

[0876] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(354)；

[0877] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(355)；

[0878] 1-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮(356)；

[0879] 3-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮(357)；

[0880] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯(358)；

[0881] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺(359)；

[0882] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(360)；

[0883] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(361)；

[0884] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(362)；

[0885] 1-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮(363)；

[0886] 3-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮(364)；

[0887] (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺(365)；

[0888] N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基甲烷磺酰胺(366)；

[0889] N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺(367)；

[0890] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(368)；

[0891] N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺(369)；

[0892] N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺(370)；

[0893] [3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇(371)；

[0894] 2-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺(372)；

[0895] 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺(373)；

[0896] (3R,5R)-1-{2-[1'-(环丙基甲基)-1H,1'H-[5,6'-二吲哚]-2'-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(374)；

[0897] [4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯-5-氟苯基]甲醇(375)；

[0898] 6-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮(376)；

[0899] 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-氯苯甲酰胺(377)；

[0900] 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-甲基苯甲酰胺(378)；

[0901] (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-{3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基}-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺(379)；

[0902] 2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)丙-2-醇(同手性)(380)；

[0903] 2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1-二氟丙-2-醇(非对映异构体混合物)(381)；

[0904] 2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(非对映异构体混合物)(382)；

[0905] 2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(383)；

[0906] 1-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-环丙基乙-1-醇(384)；

[0907] 1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇(非对映异构体混合物)(385)；

[0908] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(386)；

[0909] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(387)；

[0910] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(388)；

[0911] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(389)；

[0912] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(390)；

[0913] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(391)；

[0914] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(392)；

[0915] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(393);

[0916] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(394);

[0917] (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(395);

[0918] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(396);

[0919] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(397);

[0920] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(398);

[0921] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(399);

[0922] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(400);

[0923] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(401);

[0924] (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(402);

[0925] (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(403);

[0926] (S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(404);

[0927] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(405);

[0928] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(406);

[0929] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(407);

[0930] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

(408)；

[0931] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(409)；

[0932] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(410)；

[0933] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(411)；

[0934] 1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(412)；

[0935] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(413)；

[0936] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(414)；

[0937] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(415)；

[0938] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(416)；

[0939] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮(417)；

[0940] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮(418)；

[0941] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(419)；

[0942] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(420)；

[0943] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(421)；

[0944] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(422)；

[0945] (S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(423)；

[0946] (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(424)；

[0947] (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(425);

[0948] (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(426);

[0949] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(427);

[0950] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(428);

[0951] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(429);

[0952] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(430);

[0953] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮(430);

[0954] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮(431);

[0955] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮(432);

[0956] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙-1-酮(433);

[0957] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙-1-酮(434);

[0958] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮(435);

[0959] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮(436);

[0960] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮(437);

[0961] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮(438);

[0962] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮(439);

[0963] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(440);

[0964] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-乙氧基乙-1-酮(441);

[0965] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-乙氧基乙-1-酮(442);

[0966] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-

羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(443)；

[0967] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(444)；

[0968] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(445)；

[0969] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(446)；

[0970] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(447)；

[0971] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(448)；

[0972] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(449)；

[0973] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(450)；

[0974] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(451)；

[0975] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(452)；

[0976] 1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(453)；

[0977] (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(454)；

[0978] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(455)；

[0979] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(456)；

[0980] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(457)；

[0981] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(458)；

[0982] (S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(459)；

[0983] (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(460)；

[0984] (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(461);

[0985] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(462);

[0986] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(463);

[0987] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(噻吩-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(464);

[0988] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(465);

[0989] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(466);

[0990] (4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)(3-羟基环丁基)甲酮(467);

[0991] (R)-4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸甲酯(468);

[0992] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸甲酯(469);

[0993] 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸甲酯(470);

[0994] (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮(471);

[0995] (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮(472);

[0996] (2R)-1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮(473);

[0997] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(噻吩-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(474);

[0998] (4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)(噻吩-2-基)甲酮(475);

[0999] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(476);

[1000] 1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(477);

[1001] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(478);

[1002] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(479);

[1003] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(480);

[1004] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(481);

[1005] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(482);

[1006] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(483);

[1007] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(484);

[1008] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(485);

[1009] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(486);

[1010] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(487);

[1011] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(488);

[1012] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(489);

[1013] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(490);

[1014] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(491);

[1015] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(492);

[1016] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮(493);

[1017] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(494);

[1018] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮(495);

[1019] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(496);

[1020] (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(497);

[1021] (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(498);

[1022] (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(499);

[1023] (S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(500);

[1024] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮(501);

[1025] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(502);

[1026] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(503);

[1027] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(504);

[1028] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(505);

[1029] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(506);

[1030] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮(507);

[1031] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(508);

[1032] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(509);

[1033] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(510);

[1034] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(511);

[1035] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(512);

[1036] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(513);

[1037] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基

环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(514)；

[1038] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(515)；

[1039] (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮(516)；

[1040] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(517)；

[1041] 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮(518)；

[1042] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(519)；

[1043] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(520)；

[1044] (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(521)；

[1045] 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(522)；

[1046] (S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(523)；

[1047] (S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(524)；

[1048] (R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(525)；

[1049] (R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(526)；

[1050] 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(527)；

[1051] (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(528)；

[1052] (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(529);

[1053] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(530);

[1054] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(531);

[1055] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(532);

[1056] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(533);

[1057] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(534);

[1058] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(535);

[1059] (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮(536);

[1060] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(537);

[1061] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(538);

[1062] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(539);

[1063] (R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(540);

[1064] (R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(541);

[1065] (S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(542);

[1066] (S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮(543);

[1067] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(544);

[1068] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(545);

[1069] (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(546);

[1070] 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮(547);

[1071] 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(548);

[1072] 1-(3-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮(549);

[1073] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(550);

[1074] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(551);

[1075] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(552);

[1076] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(553);

[1077] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(554);

[1078] (R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(555);

[1079] (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(556);

[1080] (2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(557);

[1081] (R)-(2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(558);

[1082] (S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(559);

[1083] (S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(560);

[1084] (R)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(561);

[1085] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(562);

[1086] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(563);

[1087] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(564);

[1088] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-

a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(565);

[1089] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(566);

[1090] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(567);

[1091] (S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(568);

[1092] (S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(569);

[1093] (R)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(570);

[1094] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(571);

[1095] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(572);

[1096] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(573);

[1097] (2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(574);

[1098] (R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(575);

[1099] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(576);

[1100] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(577);

[1101] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(578);

[1102] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(579);

[1103] (R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(580);

[1104] (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(581);

[1105] (R)-(2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(582);

[1106] (2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(583);

[1107] (S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(584);

[1108] (S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(585);

[1109] (R)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(586);

[1110] (R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(587);

[1111] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(588);

[1112] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(589);

[1113] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(590);

[1114] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(591);

[1115] (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(592);

[1116] (R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(593);

[1117] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(594);

[1118] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(595);

[1119] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(596);

[1120] (2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(597);

[1121] (R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(598);

[1122] (R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(599);

[1123] (2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(600);

[1124] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(601);

[1125] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(602);

[1126] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(603);

[1127] (5R)-5-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(604);

[1128] 4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(605);

[1129] 4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(606);

[1130] (5R)-5-(((2-(6-((7S)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(607);

[1131] 4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(608);

[1132] (R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(609);

[1133] (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(610);

[1134] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(611);

[1135] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(612);

[1136] (2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(613);

[1137] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(614);

[1138] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(615)；

[1139] (2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(616)；

[1140] (R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(617)；

[1141] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(618)；

[1142] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(619)；

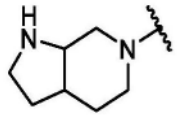
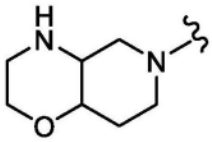
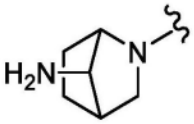
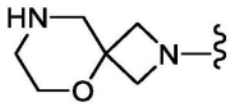
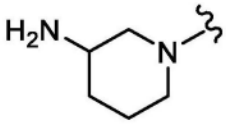
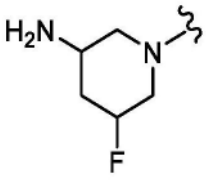
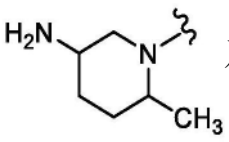
[1143] (2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(620)；以及

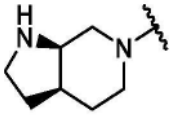
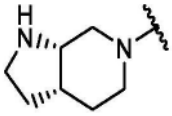
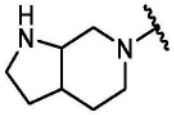
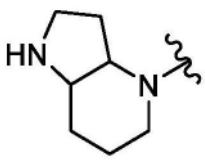
[1144] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(3-(环丙基甲基)-4-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(621)；

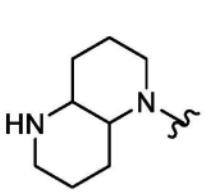
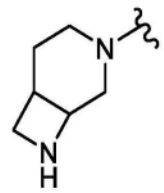
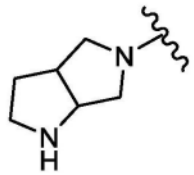
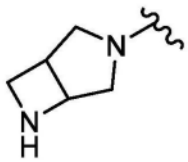
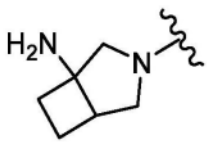
[1145] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

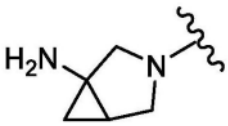
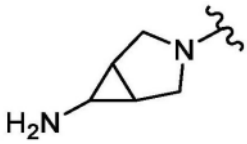
[1146] 在一个实施方案中，本发明使用本文中所公开的RFMS PAD4功能分析提供如下化合物：其IC_{50}值≤4.000μM，优选IC_{50}值≤1.000μM，优选IC_{50}值≤0.500μM，优选IC_{50}值≤0.100μM，更优选IC50值≤0.050μM，更优选IC_{50}值≤0.03μM，更优选IC_{50}值≤0.02μM，甚至更优选地IC_{50}值≤0.01μM。

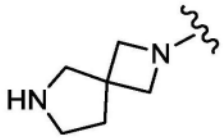
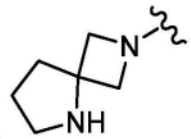
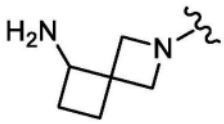
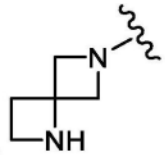
[1147] 如上述定义和描述，X_2选自N及CR_4。在一些实施方案中，X_2为N。在一些实施方案中，X_2为CR_4。在某些实施方案中，X_2为选自下列实施例中所描述的官能团：

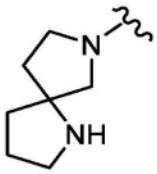
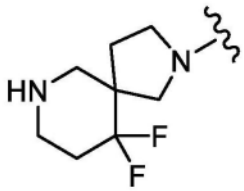
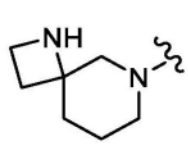
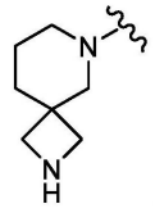
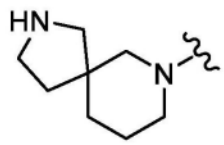
[1148] 如上述定义，R_1选自：  、  、  、  、  、  、  、  及  。

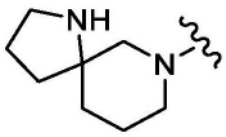
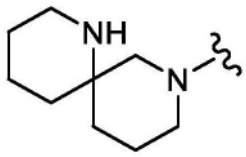
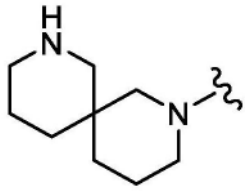
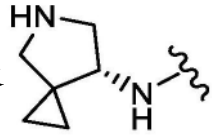
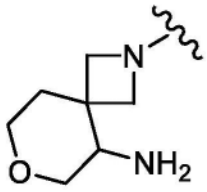
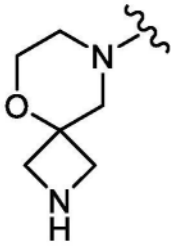
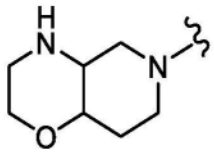
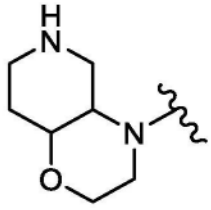
[1149] 在一些实施方案中，R_1是  ，在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  、  、

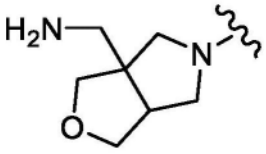
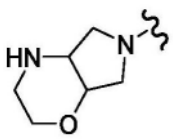
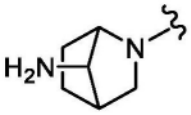

、 
、 
、 
、 
、

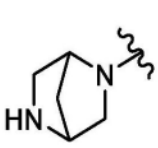
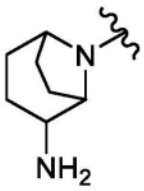
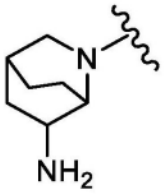
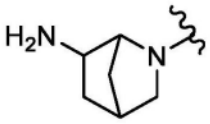
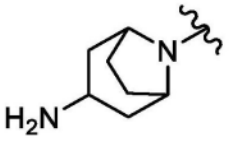
[1150] 
或 
。在一些实施方案中,R_1选自 
、

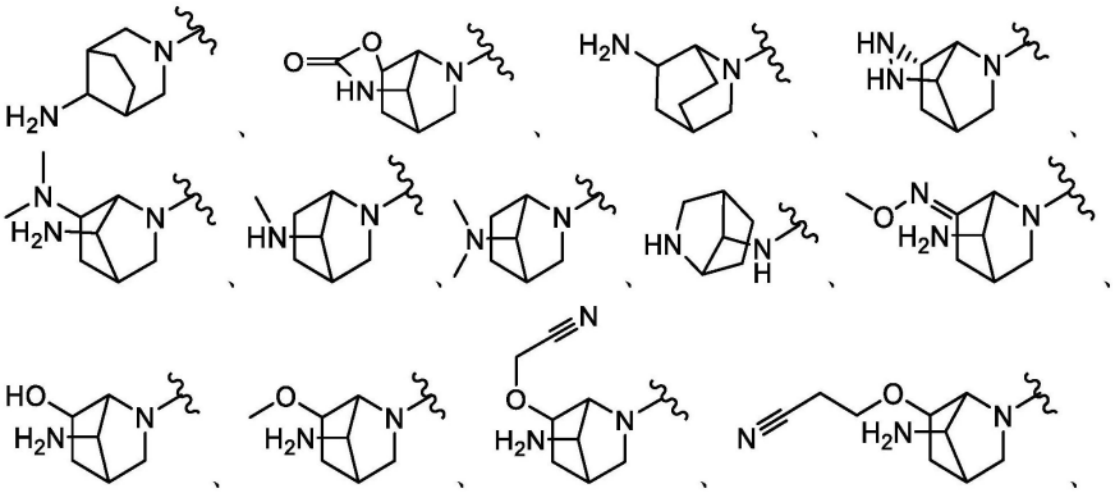

、 
、 
、 
、 
、

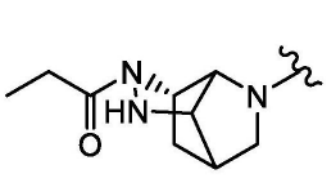
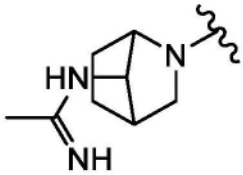
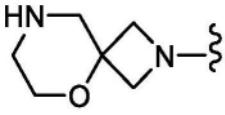
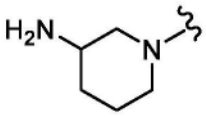
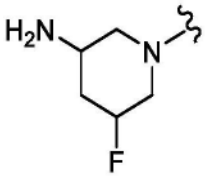
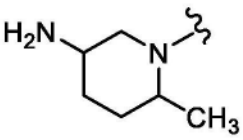
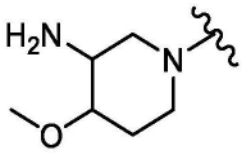

、 
、 
、 
、 
、

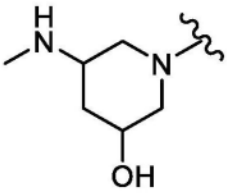
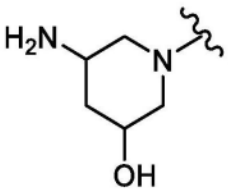
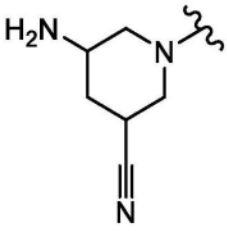
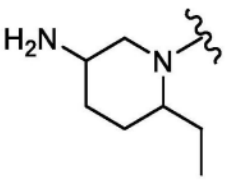
[1151] 
、 
、 
及 
。在一些实施方案中,R_1选自 
、 
、 
、 
、

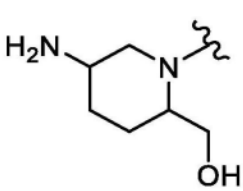
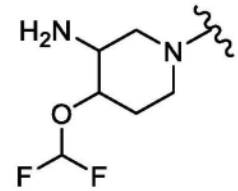
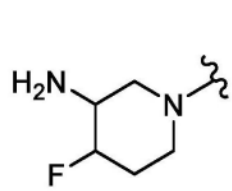
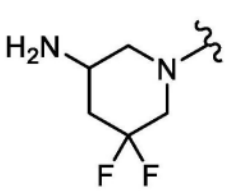

及 
。在一些实施方案中,R1选自 
、

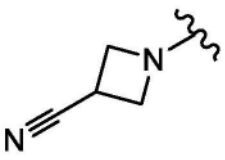
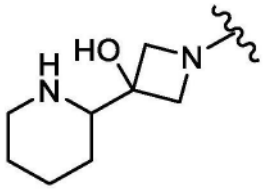
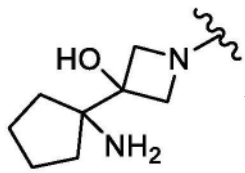
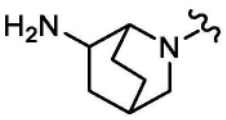

、 
、 
、 
、 
、

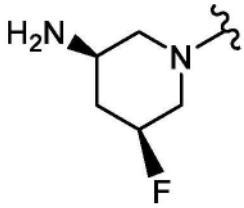
[1152] 

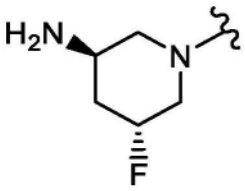
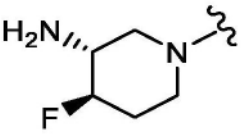
[1153]   及  在一些实施方案中，R1选自    

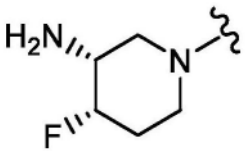
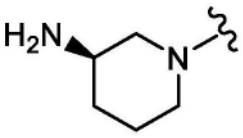
   

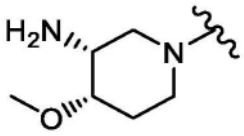
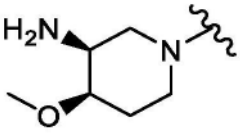
   

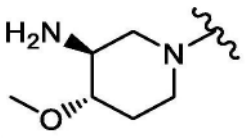
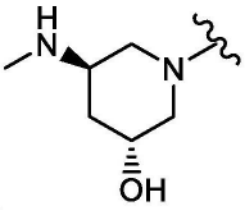
[1154]    及 

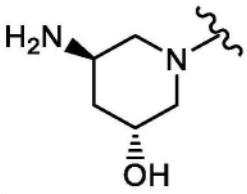
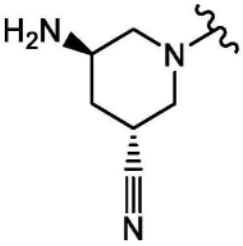
[1155] 在一些实施方案中，R1是  在一些实施方案中，R1是

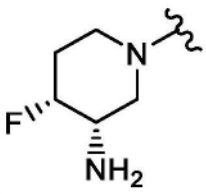

在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

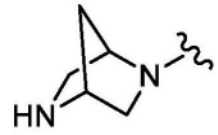
 。在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

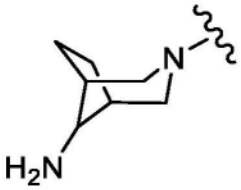
 。在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

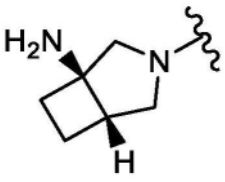
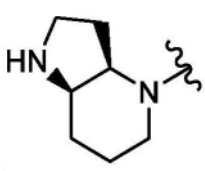
 。在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

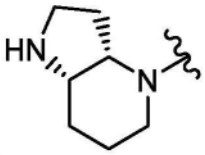
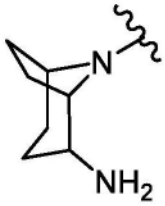
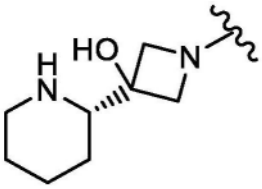
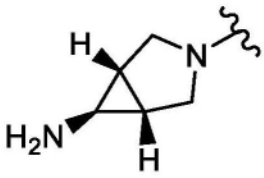
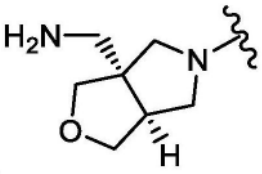
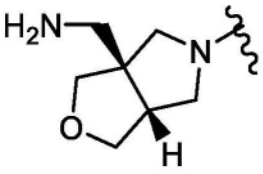
 。在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

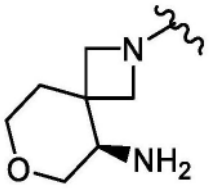
 。在一些实施方案中,R1是

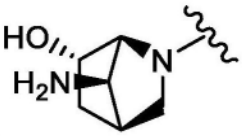
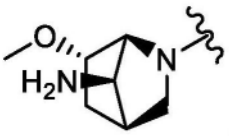
[1156] 在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

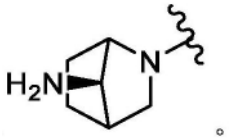
 。在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

 。在一些实施方案中,R1是  。在一些实施方案中,R1是

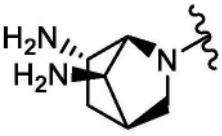
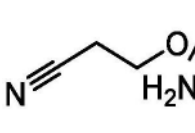

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是


[1157] 在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

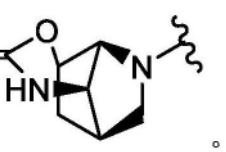
在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

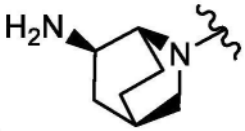
在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

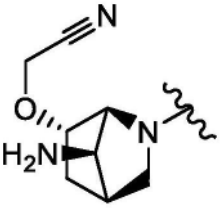
在一些实施方案中，R1是

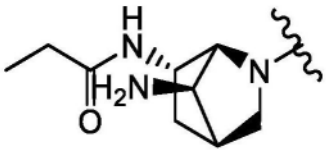
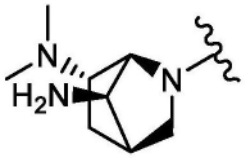
在一些实施方案中，R1是

在一些实施方案中，R1是

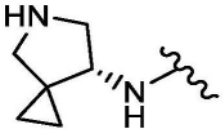
[1158] 在一些实施方案中，R1是

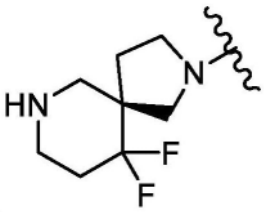
在一些实施方案中，R1是

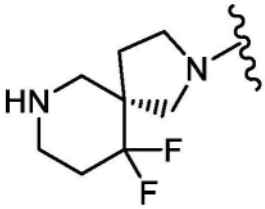
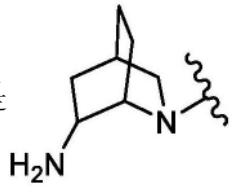
 在一些实施方案中,R1是  在一些实施方案中,R1是

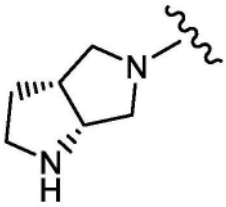
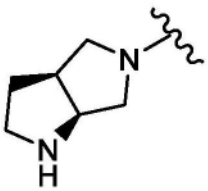
 在一些实施方案中,R1是  在一些实施方案中,R1是

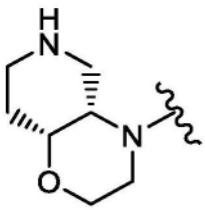
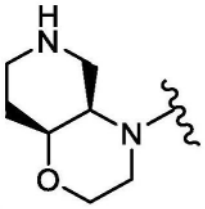
 在一些实施方案中,R1是  在一些实施方案中,

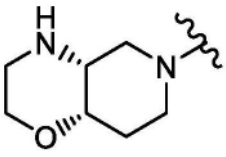
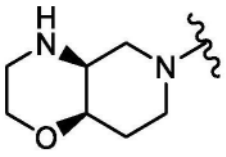
R1是  在一些实施方案中,R1是 

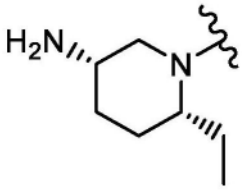
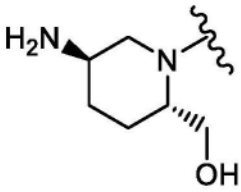
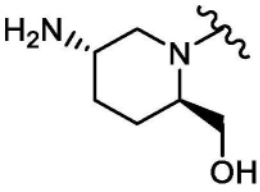
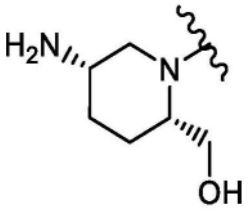
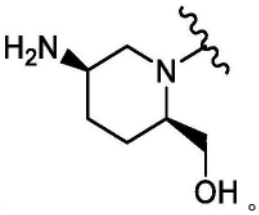
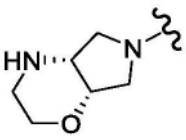
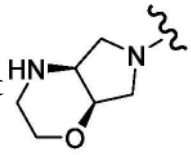
[1159] 在一些实施方案中,R1是  在一些实施方案中,R1是

 在一些实施方案中,R1是  在一些实施方案中,R1是

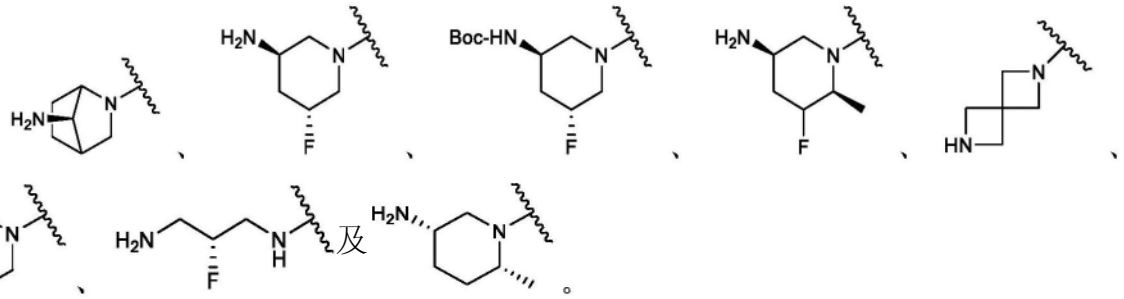
 在一些实施方案中,R1是  在一些实施方案中,R1是

 在一些实施方案中,R1是  在一些实施方案中,R1是

 在一些实施方案中,R1是 

[1160] 在一些实施方案中，R1是  。在一些实施方案中，R1是  。在一些实施方案中，R1是  。在一些实施方案中，R1是  。在一些实施方案中，R1是  。在一些实施方案中，R1是  。在一些实施方案中，R1是  。

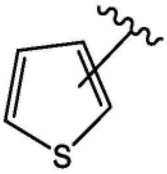
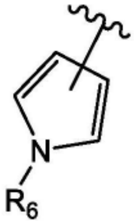
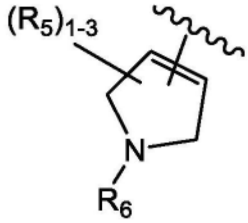
[1161] 在某些实施方案中，R_1选自下列实施例中所描述的官能团。R_1优选自

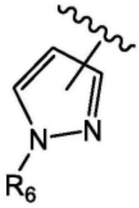
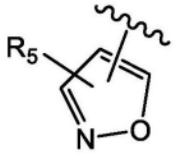
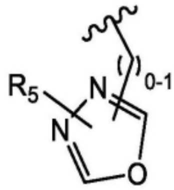
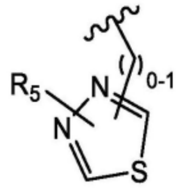
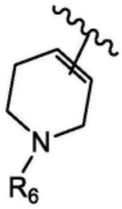
[1162] 

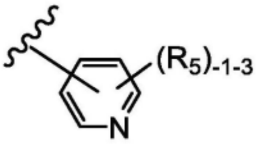
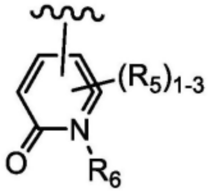
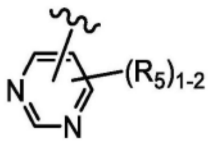
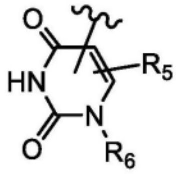
[1163] 如上所定义和描述，R_2选自H、F、Cl、Br、-OR_b、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R_2是H。在一些实施方案中，R_2是F、Cl、Br。在一些实施方案中，R_2是F。在一些实施方案中，R_2是C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R_2是甲基。在一些实施方案中，R_2是乙基。在一些实施方案中，R_2是丙基。在一些实施方案中，R_2是OR_b。在一些实施方案中，R_2是-OCH_3。在一些实施方案中，R_2是-OCH_2CH_3。在一些实施方案中，R_2是-$OCH_2CH_2CH_3$。在某些实施方案中，R_2是-$OCH(F)_2$。在某些实施方案中，R_2选自以下实施例中所描述的官能团。R_2优选自H、F、Cl、CH_3及OCH_3。

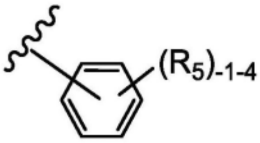
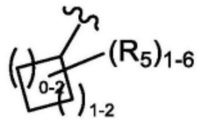
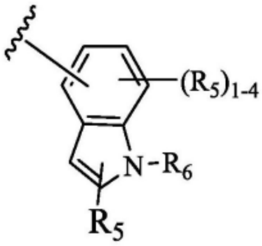
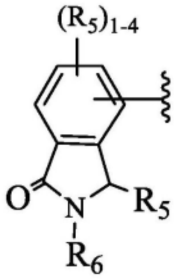
[1164] 如上所定义和描述，R_3选自CH_3及CD_3。在一些实施方案中，R_3是CH_3。在一些实施方案中，R_3是CD_3。在某些实施方案中，R_3选自以下实施例中所描述的官能团。R_3优选自H、F、Cl、CH_3及CH_2OH。

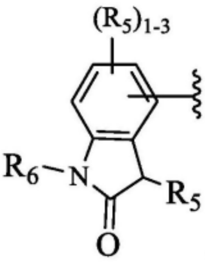
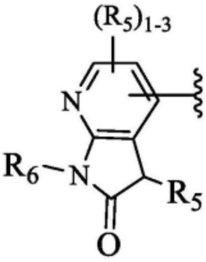
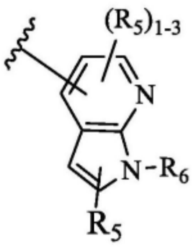
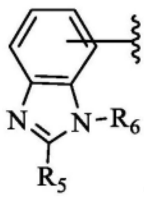
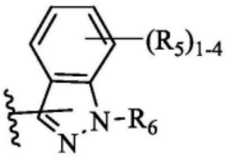
[1165] 如上所定义和描述，R_4独立地选自H、F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、经一个或多个R_5取代的

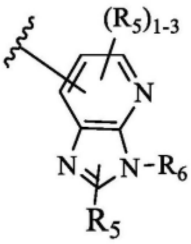
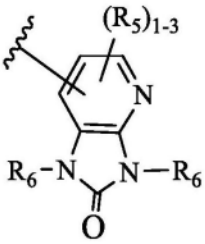
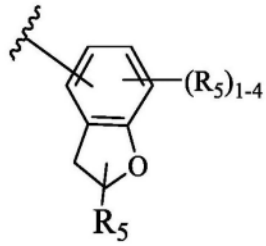
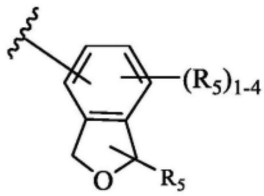
OC_{1-4}烷基、  、  、  、

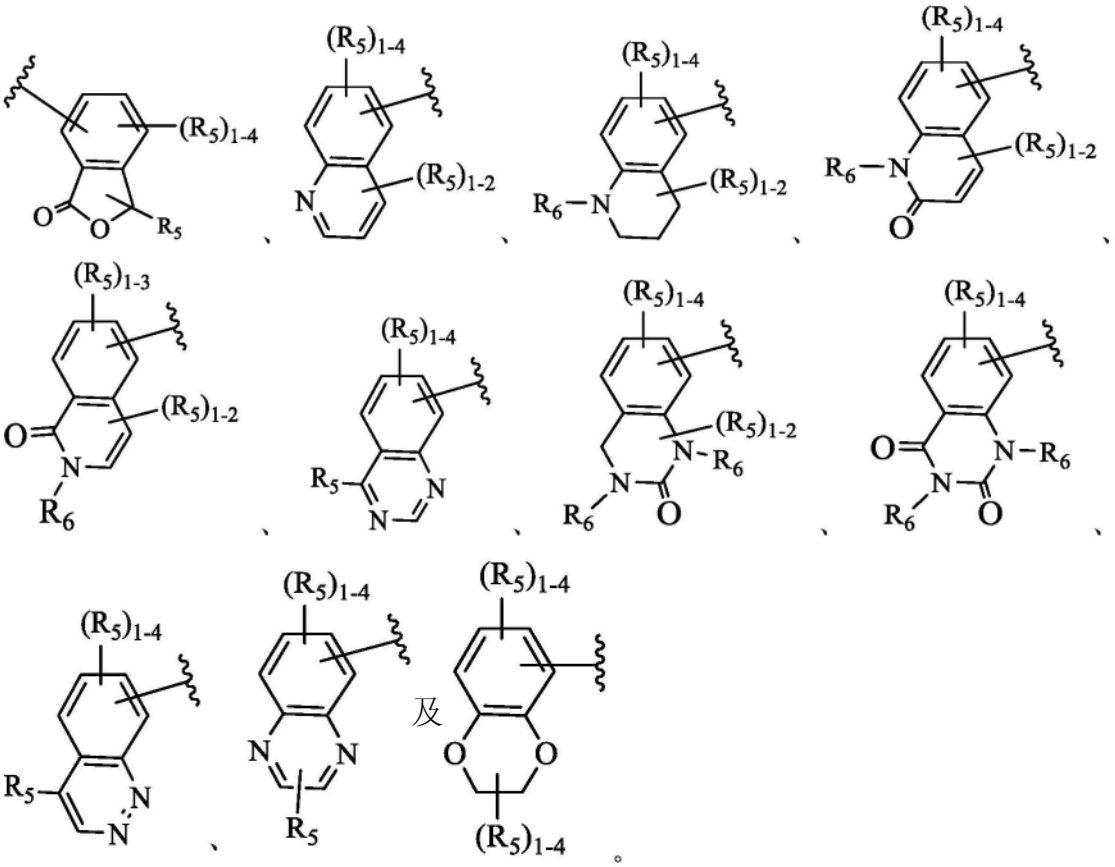
 、  、  、  、  、

 、  、  、  、

 、  、  、  、

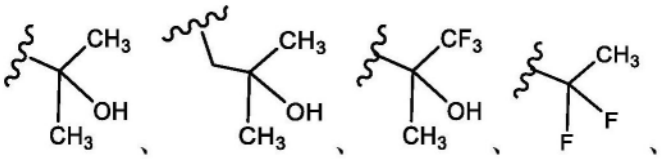
 、  、  、  、  、

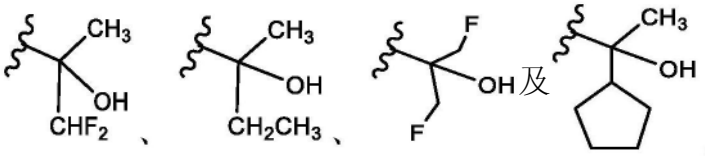
 、  、  、  、

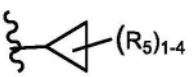
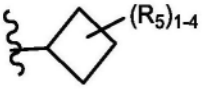


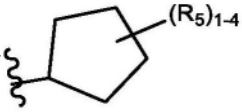
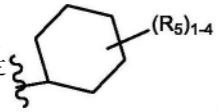
[1166] 在一些实施方案中,R_4为H。在一些实施方案中,R_4选自F、Cl及Br。

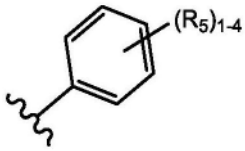
[1167] 在一些实施方案中,R_4是C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R_4是CH_3。

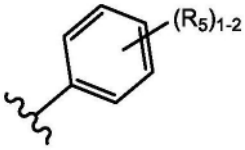
[1168] 在一些实施方案中,R_4选自 



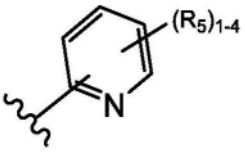
[1169] 在一些实施方案中,R_4为  。在一些实施方案中,R_4为  。

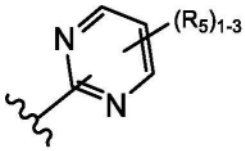
在一些实施方案中,R_4为  。在一些实施方案中,R4是  。

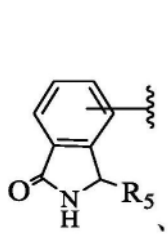
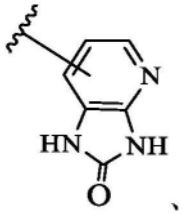
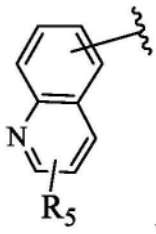
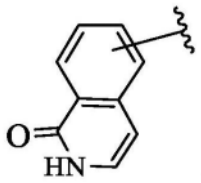
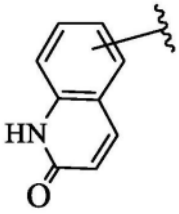
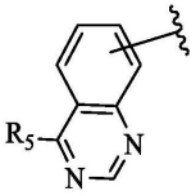
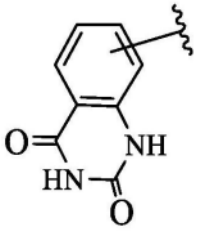
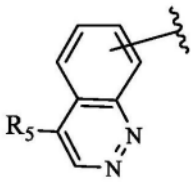
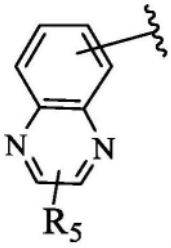
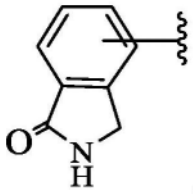
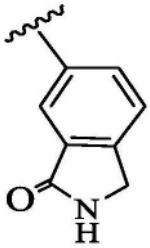
[1170] 在一些实施方案中,R_4为  。在一些实施方案中,R_4为

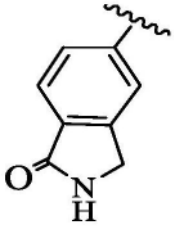


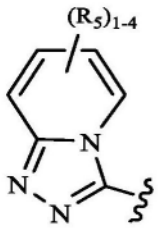
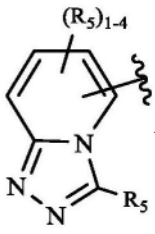
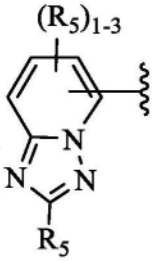
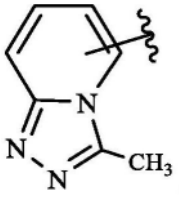
其中R_5选自F、Cl、-OH、-C(=O)NH_2。在一些实施方案中,R4是

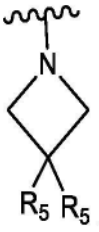
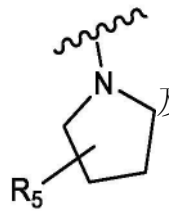
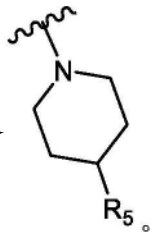
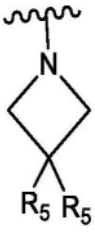
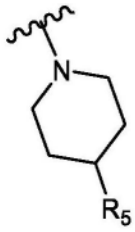


在一些实施方案中,R_4为  。

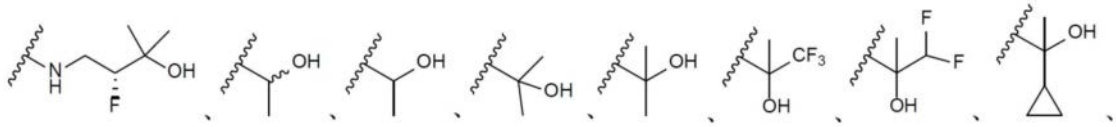
[1171] 在一些实施方案中,R_4选自  、  、  、  、  、  、  、  及  。在一些实施方案中,R_4为  。在一些实施方案中,R4是  。

在一些实施方案中,R_4为  。

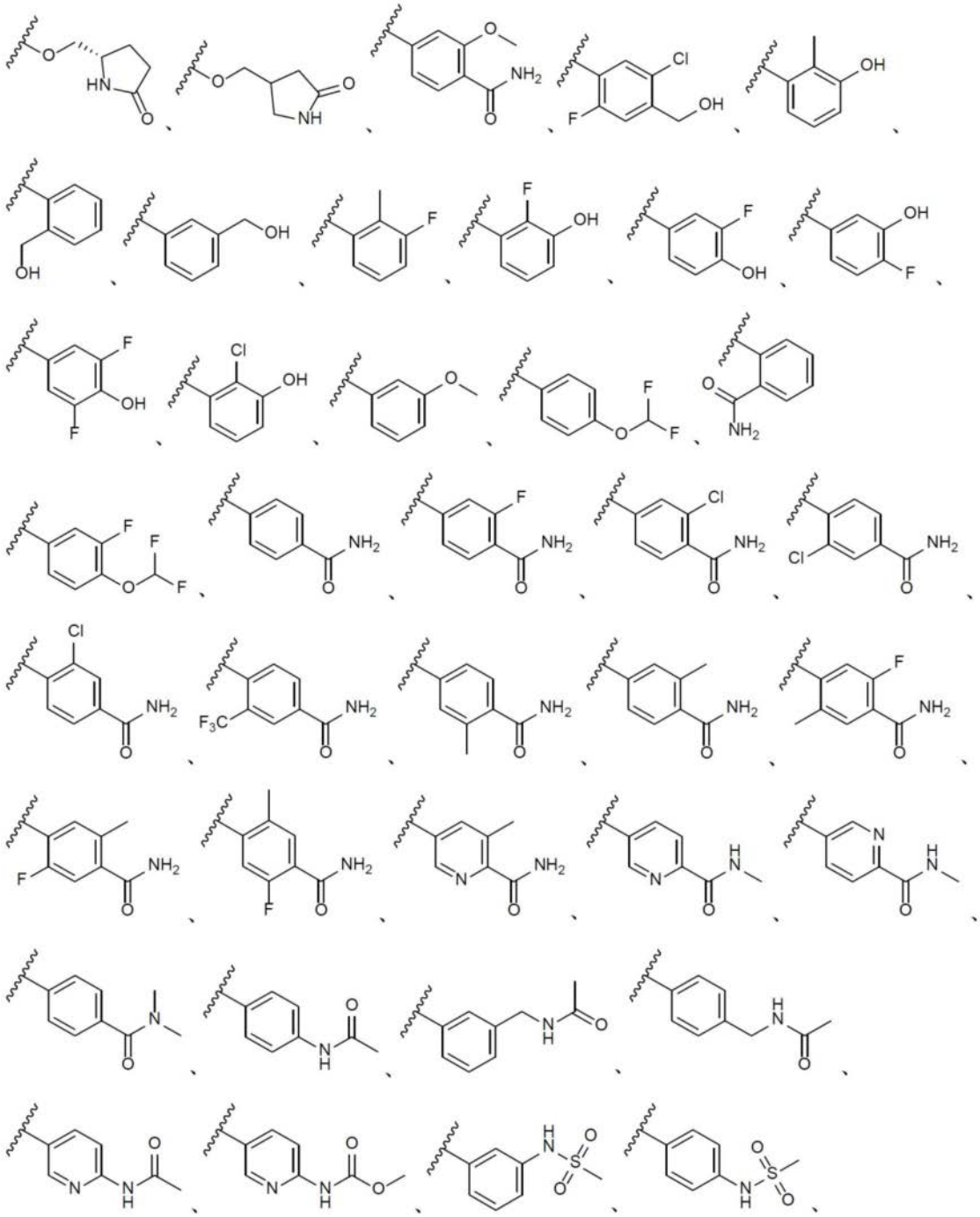
[1172] 在一些实施方案中,R_4选自  、  及  。在一些实施方案中,R_4为  。

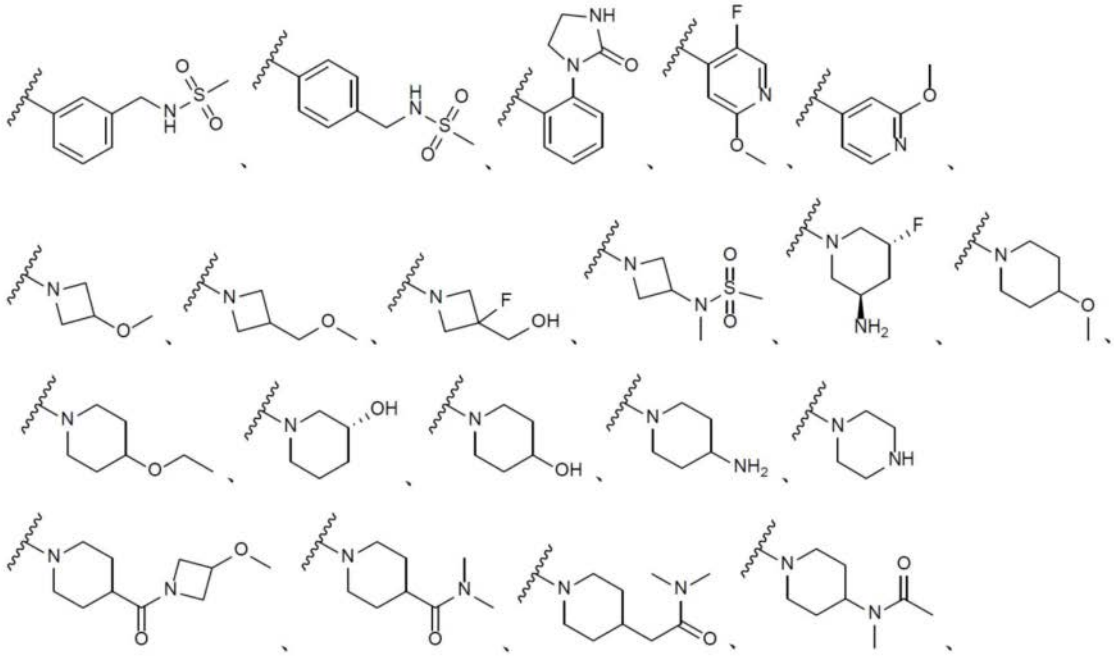
[1173] 在一些实施方案中，R_4选自  、  及  。在一些实施方案中，R_4为  其中R_5选自F、Cl及CH_2OH。在一些实施方案中，R_4为  其中R_5选自F、Cl、-OH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$及NH_2。在某些实施方案中，R_4选自下述实施例所描述的官能团。

[1174] R_4、独立地或与R_5和R_6，优选自H、F、Cl、任选经一个或多个选自F、Cl及OH的取代基取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、

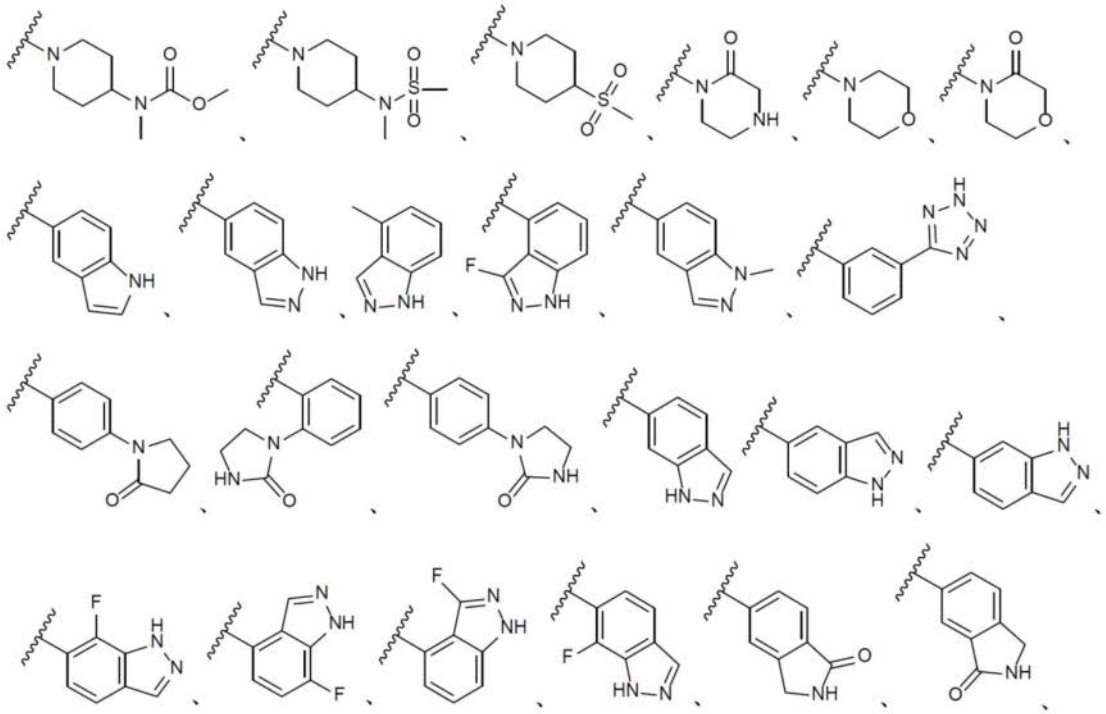
[1175] 

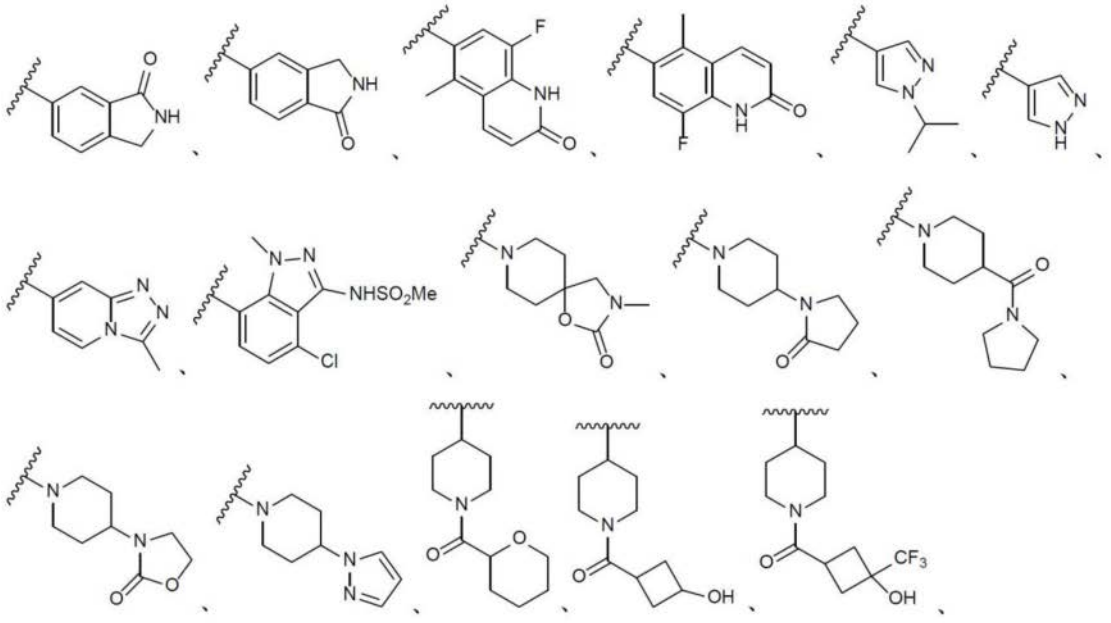
[1176]



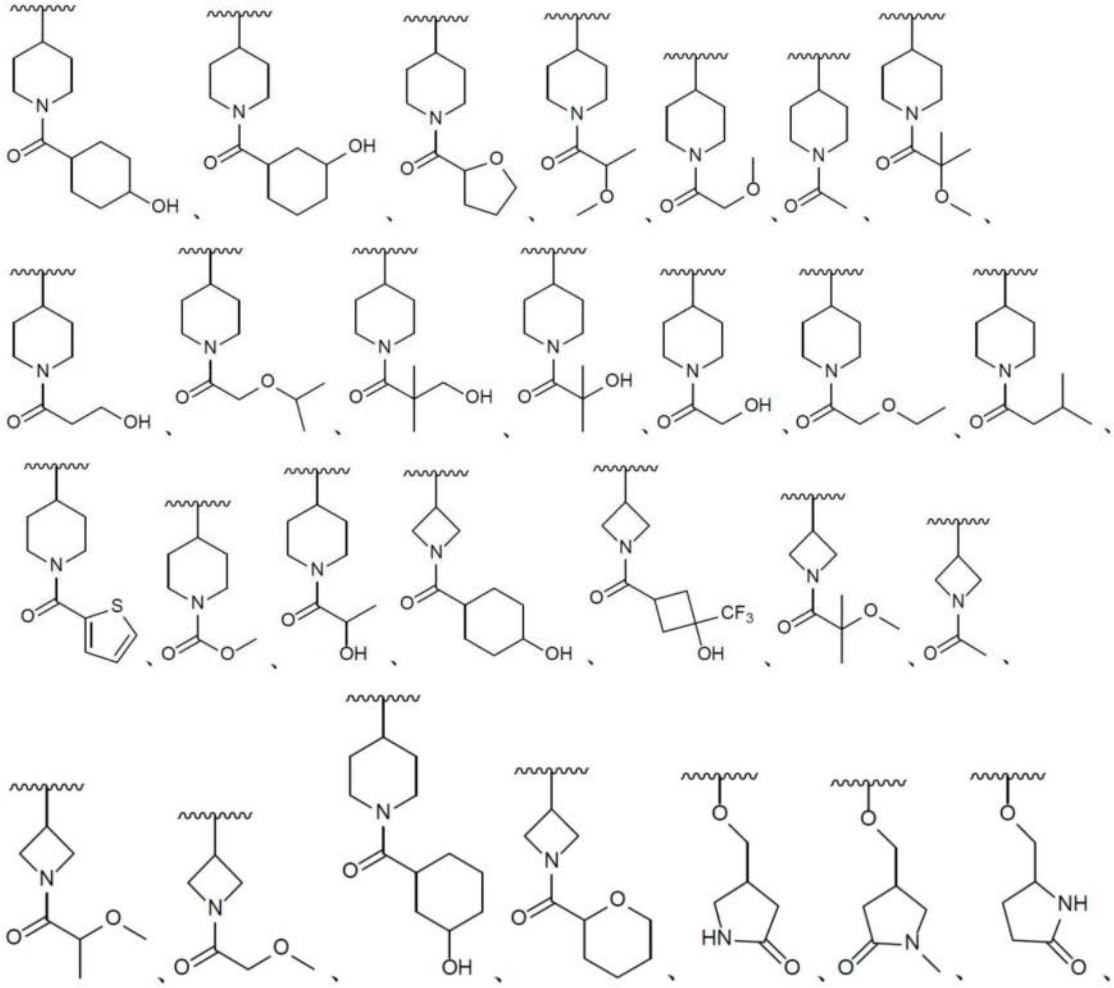


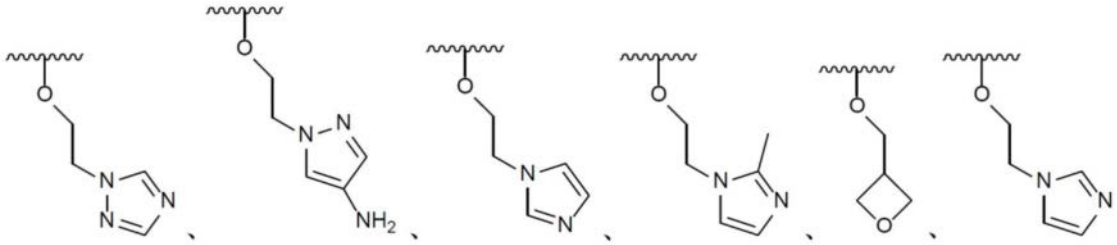
[1177]



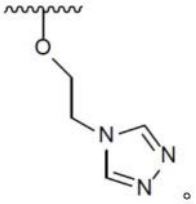


[1178]





及

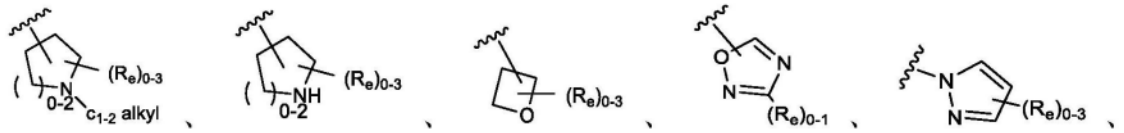


[1179] 如上定义和描述，R_5独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-4}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$(CR_dR_d)_rOR_b$、-$(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$、-$(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CR_dR_d)_rNR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、-$(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$、-$(CR_dR_d)_rOC(=O)OR_b$、-$(CR_dR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$、任选经一个或多个$R_e$取代的$C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个$R_e$取代的芳基，及任选经一个或多个$R_e$取代的杂环基。

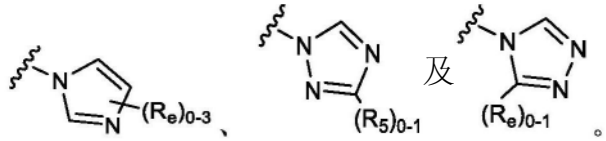
[1180] 在一些实施方案中，R_5独立地选自H、F、Cl、CN、C_{1-4}烷基(任选经OH、NH_2及COOH取代)、SC_{1-4}烷基、$S(O)_2C_{1-4}$烷基、$S(O)_2$NH-环丙基、-$(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$烷基、-$NR_aS(O)_2C_{2-4}$烯基、-$(CH_2)_{0-1}OH$、$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_{0-1}NH_2$、-$(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$烷基、-NRaC(=O)$C_{2-4}$alkenyl、-NHC(=O)$C_{2-4}$炔基、-$(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$、-C(=O)$OC_{1-4}$烷基、-NHC(=O)$OC_{1-4}$烷基、-NHC(=O)O$(CH_2)_2OC_{1-4}$烷基、-NHC(=O)$OCH_2$-环丙基、-NHC(=O)$NH_2$、C(=O)$NHC_{1-4}$烷基、CONH$(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$、-$(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$、-$(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$烷基、C(=O)NH-吡啶、-C(=O)NH$(CH_2)_2N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-C(=O)NH$(CH_2)_2OH$、-C(=O)NH$(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$烷基及-OC(=O)$C_{1-4}$烷基。

[1181] 在一些实施方案中，R_5为F。在一些实施方案中，R_5是C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，R_5是-OH或-OC_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R_5是-$NHS(O)_2C_{1-4}$烷基。在一些实施方案中，R_5选自下述实施例所描述的官能团。

[1182] 在一些实施方案中，R_4是经一或多个R_5取代的OC_{1-3}烷基；R_5是

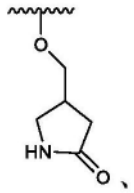


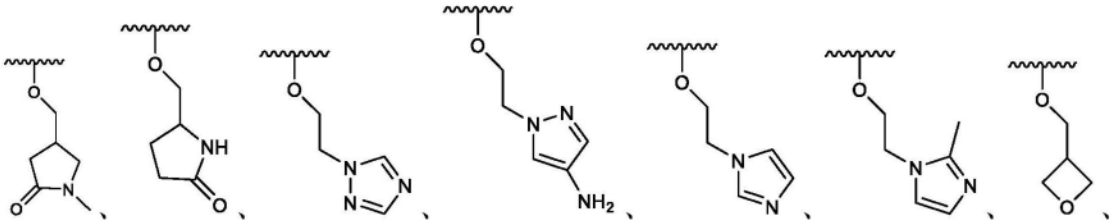
[1183]

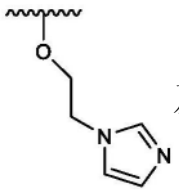
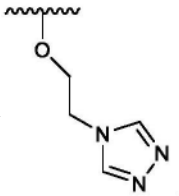


[1184] 如上所定义和描述，R_6独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-3}烷基、-$S(O)_pR_c$、-C(=O)R_b、-$(CH_2)_r$-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)$(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$、-C(=O)OR_b、-$S(O)_pNR_aR_a$、任选经一个或多个R_e取代的芳基，或任选经一个或多个R_e取代的杂环基。在一些实施方案中，R_6为H。在一些实施方案中，R_6为甲基或异丙基。在一些实施方案中，R_6为-$(CH_2)_2OH$。在一

些实施方案中，R_6选自下述实施例所描述的官能团。R_6优选自H、任选经一或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、$-S(O)_pR_c$、$-S(O)_pNR_aR_a$、$-C(=O)R_b$、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、任选经一或多个R_e取代的C_{3-6}环烷基、任选经一或多个R_e取代的芳基，及任选经一或多个R_e取代的杂环基。在一

些实施方案中，R_4、R_5及R_6共同选自  、



[1185]  及  。

[1186] 在一些实施方案中，R_7选自H、F、Cl、Br及C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，R_7是H。在一些实施方案中，R_7是C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R_7选自下述实施例所描述的官能团。R_7优选自H、F和Cl。

[1187] 如上所定义和描述，R_8独立地选自H及任选经一个或多个选自F、Cl及C_{3-6}环烷基的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R_8是H。在一些实施方案中，R_8是C_{3-6}环烷基取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中，R_8是甲基。在一些实施方案中，R_8是乙基。在一些实施方案中，R_8是环丙基。优选地，R_8是CH_2-环丙基或CH_2-环丁基。在一些实施方案中，R_8是任选经甲基及-OH取代的CH_2-环丁基。在某些实施方案中，R_8选自下述实施例中所描述的官能团。

[1188] 如上所定义和描述，R_a独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基及任选经一个或多个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基；或R_a及R_a连同其皆附接的氮原子一起形成任选经一个或多个R_e取代的杂环。

[1189] 如上所定义和描述，R_b独立地选自H、任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基。

[1190] 如上所定义和描述，R_c独立地选自任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}烯基、任选经一个或多个R_e取代的C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基，及任选经一个或多个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基。

[1191] 如上所定义和描述，R_d独立地选自H及任选经一个或多个R_e取代的C_{1-6}烷基。

[1192] 如上所定义和描述，R_e独立地选自F、Cl、Br、CN、NH_2、$-NH-C_{1-4}$烷基、$-N(C_{1-4}$烷基$)_2$、=O、OH、$-OC_{1-6}$烷基、$-CO_2H$、任选经一个或多个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、任选经一个或多个R_f取代的$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、任选经一个或多个R_f取代的$-(CH_2)_r-$芳基，及任选

经一个或多个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基。

[1193] 如上所定义和描述,R_f独立地选自F、Cl、Br、CN、OH、任选经OH取代的C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-6}环烷基,及苯基。

[1194] 如上所定义和描述,p在每次出现时独立地选自0、1及2。

[1195] 如上所定义和描述,r为0-4。在一些实施方案中,r为0。在一些实施方案中,r为2。在一些实施方案中,r为3。在一些实施方案中,r为4。

[1196] 在一些实施方案中,式(Ia)的化合物选自下述的实施例。在某些实施方案中,本发明提供上述和本发明所述的任一化合物、或其药学上可接受的盐或用于治疗的组合物。在一些实施方案中,本发明提供上述和本发明所述的任一化合物的分离形式。在一些实施方案中,本发明提供根据下述任一项权利要求所述的化合物。

[1197] 3.药物组合物

[1198] 在另一方面中,本发明提供一种组合物,其包含本发明化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明组合物中的化合物的量为使得能有效地可量测地抑制生物样本或患者中的PAD4。在某些实施方案中,本发明组合物中的化合物的量为使得能有效地可量测地抑制生物样本或患者中的PAD4。在某些实施方案中,本发明组合物经调配以施用需要此类组合物的患者。在一些实施方案中,本发明组合物经调配以向患者经口施用。

[1199] 如本文中所使用,术语“个体”与术语“患者”可互换使用且意谓动物,优选为哺乳动物。在一些实施方案中,个体或患者为人类。在其他实施方案中,个体(或患者)为兽医学个体(或患者)。在一些实施方案中,兽医学个体(或患者)为犬、猫或马科个体。

[1200] 术语“药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不破坏与其一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人类血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶状硅石、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

[1201] 本发明组合物可经口、非经肠、通过吸入喷雾、体表、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式贮器施用。如本文中所使用,术语“非经肠”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内及颅内注射或输注技术。优选地,组合物为经口、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据本领域已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂及悬浮剂来调配。无菌可注射制剂亦可为于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒剂及溶剂中,可采用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。

[1202] 出于此目的,可采用任何温和不挥发性油,包括合成单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸(诸如油酸及其甘油酯衍生物)适用于制备可注射剂,天然药学上可接受的油(诸如橄榄油或蓖麻油,尤其其聚氧乙烯化形式)亦然。这些油溶液或悬浮液亦可含有长链醇稀释剂或分散剂,诸如羧甲基纤维素或常用于调配药学上可接受的剂型(包括乳液及悬浮液)的类似分

散剂。其他常用接口活性剂(诸如Tween、Span及其他乳化剂)或常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型的生物可用性增进剂亦可用于调配的目的。

[1203] 本发明的药学上可接受的组合物可以可接受的任何口服剂型经口施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,常用载剂包括乳糖及玉米淀粉。通常亦添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口施用,适用的稀释剂包括乳糖及干燥玉米淀粉。当需要水性悬浮液以用于口服使用时,使活性成分与乳化剂及悬浮剂组合。若需要,亦可添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[1204] 或者,本发明的药学上可接受的组合物可以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些栓剂可通过将试剂与适合的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体且因此将在直肠中融化以释放药物。这些材料包括可可脂、蜂蜡及聚乙二醇。

[1205] 本发明的药学上可接受的组合物亦可体表施用,尤其当治疗目标包括通过体表施用容易达到的区域或器官(包括眼睛、皮肤或低位肠道的疾病)时。用于这些区域或器官中的每一者的适合的体表调配物易于制备。低位肠道的体表施用可以直肠栓剂调配物(参见上文)或以适合的灌肠剂调配物实现。亦可使用体表经皮贴片。对于体表施用而言,所提供的药学上可接受的组合物可调配为含有悬浮或溶解于一种或多种载剂中的活性组分的适合的软膏形式。用于本发明化合物的体表施用的载剂包括但不限于矿物油、液体石蜡脂、白石蜡脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡及水。

[1206] 或者,所提供的药学上可接受的组合物可以含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载剂中的活性组分的适合的洗剂或乳膏形式调配。适合的载剂包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

[1207] 对于眼科使用而言,所提供的药学上可接受的组合物可调配为具有或不具有防腐剂(诸如氯苄烷铵)、于等张pH值经调整的无菌生理盐水中的微米尺寸化悬浮液,或优选为于等张pH值经调整的无菌生理盐水中的溶液。或者,对于眼科使用而言,药学上可接受的组合物可以软膏(诸如石蜡脂)形式调配。

[1208] 本发明的药学上可接受的组合物亦可通过经鼻气雾剂或吸入剂来施用。这些组合物为根据药物调配领域中熟知的技术制备,且可采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、增强生物可用性的吸收促进剂、氟碳化物和/或其他常规溶解剂或分散剂制备为于生理盐水中的溶液。

[1209] 本发明的药学上可接受的组合物优选经调配以便经口施用。所述调配物可与食物一起或不一起施用。在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其他实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[1210] 本发明的药学上可接受的组合物可经口、经直肠、非经肠、脑池内、阴道内、腹膜内、体表(如通过散剂、软膏或滴剂)、经颊、作为口服或鼻用喷雾或其类似方式向人类及其他动物施用。在某些实施方案中,本发明化合物可以每天个体体重约0.01mg/kg至约50mg/kg及优选约1mg/kg至约25mg/kg的剂量水平经口或非经肠一日施用一或多次以获得所需治疗效果。

[1211] 用于经口施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮

液、糖浆及酏剂。除活性化合物以外,液体剂型可含有:本领域常用的惰性稀释剂,诸如水或其他溶剂;增溶剂及乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯;及其混合物。除惰性稀释剂之外,经口组合物亦可包括佐剂,诸如湿润剂、乳化剂及悬浮剂、甜味剂、调味剂及芳香剂。

[1212] 可根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂及悬浮剂来调配可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂亦可为于无毒性非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的媒剂及溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.及等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。出于此目的,可采用包括合成单甘油酯或二甘油酯的任何温和的不挥发性油。另外,诸如油酸的脂肪酸可用于制备可注射剂。

[1213] 可注射调配物可例如通过经由细菌截留过滤器过滤或通过并入灭菌剂来灭菌,所述灭菌剂呈可在使用之前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[1214] 为了延长本发明化合物的效果,常常需要减缓来自皮下或肌肉内注射的化合物的吸收。此可通过使用具有不佳水溶性的晶体或非晶形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收率则视其溶解率而定,溶解率又可能视晶体大小及晶体形式而定。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油媒剂中来达成非经肠施用的化合物的延迟吸收。通过在诸如聚丙交酯-聚乙交酯的生物可降解聚合物中形成化合物的微胶囊基质来制备可注射积存形式。视化合物与聚合物的比率及所采用的特定聚合物的性质而定,可控制化合物释放速率。其他生物可降解聚合物的实施例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射储槽式调配物亦可通过将化合物包覆于与身体组织兼容的脂质体或微乳剂中来制备。

[1215] 用于经直肠或经阴道施用的组合物优选为可通过将本发明化合物与适合的非刺激赋形剂或载剂(诸如可可脂、聚乙二醇)混合而制备的栓剂;或在环境温度下为固体但在体温下为液体且因此在直肠或阴道腔中融化且释放活性化合物的栓剂蜡。

[1216] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂及粒剂。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载剂(诸如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下混合:(a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及硅酸;(b)黏合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶;(c)保湿剂,诸如甘油;(d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠;(e)阻溶剂,诸如石蜡;(f)吸收加速剂,诸如四级铵化合物;(g)湿润剂,诸如鲸蜡醇及甘油单硬脂酸酯;(h)吸收剂,诸如高岭土及膨润土;及(i)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,剂型亦可包含缓冲剂。

[1217] 亦可采用类似类型的固体组合物作为软填充及硬填充的明胶胶囊中的填充剂,所述胶囊使用赋形剂,诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及类似物。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂及粒剂的固体剂型可制备有包衣及外壳,诸如肠溶包衣及药物调配技术中熟知的其他包衣。其可任选含有乳浊剂,且亦可具有仅在或优选地在肠道的某一

部分中任选以延迟方式释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实施例包括聚合物质及蜡。亦可采用类似类型的固体组合物作为软填充及硬填充的明胶胶囊中的填充剂,所述胶囊使用赋形剂,诸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及类似物。

[1218] 活性化合物亦可与一种或多种如上文所提及的赋形剂一起以微囊封形式存在。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂及粒剂的固体剂型可制备有包衣及外壳,诸如肠溶包衣、释放控制包衣及药物调配技术中熟知的其他包衣。在所述固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混杂。如通常实践,所述剂型亦可包含除惰性稀释剂之外的额外物质,例如制片润滑剂及其他制片助剂,诸如硬脂酸镁及微晶纤维素。在胶囊、片剂及丸剂的情况下,剂型亦可包含缓冲剂。

[1219] 用于体表或经皮施用本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。活性组分为在无菌条件下与药学上可接受的载剂及可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混杂。眼用调配物、滴耳剂和滴眼剂亦涵盖于本发明的范畴内。另外,本发明涵盖经皮贴片的用途,所述经皮贴片具有向身体受控递送化合物的附加优势。通过将化合物溶解或分配于适当介质中来制备此类剂型。亦可使用吸收增进剂来增加化合物的透皮量。可通过提供速率控制膜或使化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[1220] 可与载剂材料组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将视所治疗的宿主、特定施用模式而变化。优选地,应调配所提供组合物以使得可向接受这些组合物的患者施用0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的抑制剂。

[1221] 本发明化合物可单独或与一种或多种其他治疗化合物组合施用,可能的组合疗法采用的形式为本发明化合物及一种或多种其他治疗化合物的固定组合或交错或彼此独立的施用,或固定组合与一种或多种其他治疗化合物的组合施用。例示性此类其他治疗剂包括皮质类固醇、咯利普兰(rolipram)、钙磷酸蛋白、遏制细胞因子的抗炎药(CSAID)、介白素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、氧化氮及其他免疫抑止剂;核易位抑制剂,诸如脱氧斯匹胍素(DSG);非类固醇抗炎药(NSAID),诸如布洛芬(ibuprofen)、塞内昔布(celecoxib)及罗非考昔(rofecoxib);类固醇,诸如泼尼松(prednisone)或地塞米松(dexamethasone);抗病毒剂,诸如阿巴卡韦(abacavir);抗增生剂,诸如甲胺喋呤、来氟米特(leflunomide)、FK506(他克莫司(tacrolimus)、Prograf);细胞毒性药物,诸如硫唑嘌呤(azathiprine)及环磷酰胺(cyclophosphamide);TNF-α抑制剂,诸如替尼达普(tenidap)、抗TNF抗体或可溶性TNF受体及雷帕霉素(rapamycin)(西罗莫司(sirolimus)或雷帕鸣(Rapamune))或其衍生物。此外或另外,本发明化合物可与化学疗法、放射疗法、免疫疗法、光疗法、手术介入或其组合组合施用,尤其用于肿瘤疗法。如上文所描述,在其他治疗策略的背景下,长期疗法同样可能,辅助疗法亦可能。其他可能的治疗为在肿瘤消退后维持患者状态的疗法,或甚至为化学预防疗法(例如对处于风险下的患者)。

[1222] 那些额外药剂可作为多次给药方案的一部分与含有本发明化合物的组合物分别施用。或者,那些药剂可为单一剂型的一部分,与本发明化合物一起混合成单一组合物。若作为多次给药方案的一部分施用,则两种活性剂可同时、依序或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在5小时以内)提供。

[1223] 如本文中所使用,术语“组合(combination、combined)”及相关术语是指根据本发

明的治疗剂的同时或依序施用。举例而言,本发明化合物可与另一治疗剂以个别单位剂型同时或依序施用或以单一单位剂型一起施用。因此,本发明提供一种包含本发明化合物、额外治疗剂及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的单一单位剂型。

[1224] 可与载剂材料组合产生单一剂型的本发明化合物及额外治疗剂(在包含如上文所描述的额外治疗剂的那些组合物中)的量将视所治疗宿主及特定施用模式而变化。优选地,应调配本发明组合物以使得可施用剂量介于0.01-100mg/kg体重/天之间的本发明化合物。

[1225] 在包含额外治疗剂的那些组合物中,彼额外治疗剂及本发明化合物可协同作用。因此,这些组合物中的额外治疗剂的量将小于仅利用彼治疗剂的单一疗法中所需的量。

[1226] 存在于本发明组合物中的其他治疗剂的量将不超过通常会以包含彼治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。本发明所公开的组合物中额外治疗剂的量优选将在占通常存在于包含所述试剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%至100%的范围内。

[1227] 亦应理解,用于任何特定患者的特定剂量及治疗方案将视多种因素而定,所述因素包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、膳食、给药时间、排泄率、药物组合及治疗医师的判断及所治疗的特定疾病或病症的严重强度。本发明化合物在组合物中的量亦视组合物中的特定化合物而定。

[1228] 4.化合物的用途

[1229] 本文中所描述的化合物及组合物一般适用于抑制PAD4。

[1230] 可在体外、体内或细胞株中分析在本发明中用作PAD4抑制剂的化合物的活性。体外分析包括测定PAD4的抑制的分析。用于分析本发明中用作PAD4抑制剂的化合物的详细条件阐述于以下实施例中。在一些实施方案中,与PAD2相比,所提供化合物选择性地抑制PAD4。

[1231] 如本文中所使用,术语“治疗(treatment、treat及treating)”是指逆转、缓解如本文中所描述的疾病或病症或其一种或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施方案中,可在已出现一种或多种症状之后施用治疗。在其他实施方案中,治疗可在不存在症状的情况下施用。举例而言,治疗可在症状发作之前向易感个体施用(例如,根据症状病史和/或根据遗传性或其他易感性因素)。亦可在症状已消退之后继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[1232] 所提供化合物为PAD4的抑制剂,且因此适用于治疗与PAD4酶活性相关的一种或多种疾病或病症。因此,在某些实施方案中,本发明提供用于治疗与PAD4酶活性相关的疾病或病症的方法,其包含向有需要的患者施用本发明化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[1233] 在一个实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症为由不当PAD4活性介导的疾病、病况或病症。在一些实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症选自由以下各者组成的群:类风湿性关节炎、血管炎、全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊肿性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮及牛皮癣。在另一实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症为类风湿性关节炎。在另一实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症为全身性狼疮。在另一实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症为血管炎。在另一实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症为皮肤红斑狼疮。在另一实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症为牛皮癣。

[1234] 在一个实施方案中,提供一种治疗类风湿性关节炎、血管炎、全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊肿性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣的方法,所述方法包含向有需要的人类个体施用治疗有效量的所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[1235] 在一个实施方案中,提供一种治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包含向有需要的人类个体施用治疗有效量的所提供化合物、其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供一种治疗全身性狼疮的方法,所述方法包含向有需要的人类个体施用治疗有效量的所提供化合物、其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供一种治疗血管炎的方法,所述方法包含向有需要的人类个体施用治疗有效量的所提供化合物、其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供一种治疗皮肤红斑狼疮的方法,所述方法包含向有需要的人类个体施用治疗有效量的所提供化合物、其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供一种治疗牛皮癣的方法,所述方法包含向有需要的人类个体施用治疗有效量的所提供化合物、其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[1236] 在一些实施方案中,与PAD4酶活性相关的疾病或病症选自由以下各者组成的群:酸诱发的肺损伤、痤疮(PAPA)、急性淋巴球性白血病、急性呼吸窘迫综合征、阿狄森氏病(Addison's disease)、肾上腺增生、肾上腺皮质功能不全、老化、AIDS、酒精性肝炎、酒精性肝脏疾病、过敏原诱发的哮喘、过敏性支气管肺、曲霉病、过敏性结膜炎、秃头发症、阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease)、淀粉样变性病、肌萎缩性侧索硬化、体重减轻、心绞痛、血管性水肿、无汗性外胚层发育异常-ID、僵直性脊椎炎、前段、炎症、抗磷脂抗体综合征、口疮性口炎、阑尾炎、关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、异位性皮炎、自体免疫疾病、自体免疫肝炎、蜂蛰伤诱发的炎症、白塞氏病(Bechet's disease)、白塞氏综合征、贝尔氏面瘫(Bells Palsey)、铍中毒、布劳综合征(Blau syndrome)、骨痛、细支气管炎、烧伤、滑囊炎、癌症、心脏肥大、腕隧道综合征、分解代谢病症、白内障、大脑动脉瘤、化学刺激诱发的炎症、脉络膜视网膜炎、慢性心脏衰竭、早产儿慢性肺病、慢性淋巴球性白血病、慢性阻塞性肺病、结肠炎、复杂区域疼痛综合征、结缔组织疾病、角膜溃疡、克罗恩氏病(crohn's disease)、隐热蛋白相关的周期性综合征、隐球菌病、囊肿性纤维化、介白素-1-受体拮抗性缺乏症(DIRA)、皮炎、皮炎内毒素血症、皮肌炎、扩散型内因性脑桥神经胶质瘤、子宫内膜异位、内毒素血症、上髁炎、红血球母细胞减少症、家族性淀粉样变性多发性神经病变、家族性寒冷性荨麻疹、家族性地中海热、胎儿生长迟缓、青光眼、肾小球疾病、肾小球肾炎、痛风、痛风性关节炎、移植体反宿主疾病、肠道疾病、头部损伤、头痛、听觉损失、心脏病、溶血性贫血、亨偌-丝奇恩赖紫癜、肝炎、遗传性周期性发热综合征、带状疱疹及单纯疱疹、HIV-1、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、玻璃膜病、高氨血症、高钙血症、高胆固醇血症、伴复发性发热的高免疫球蛋白D症(HIDS)、发育不全及其他贫血、发育不全性贫血、特发性血小板减少性紫癜、色素失禁症、感染性单核白血球增多症、发炎性肠病、发炎性肺病、发炎性神经病、发炎性疼痛、昆虫刺伤诱发的炎症、虹膜炎、刺激诱发的炎症、缺血/再灌注、青少年类风湿性关节炎、角膜炎、肾病、由寄生虫感染引起的肾损伤、肾脏移

植排斥反应防治、钩端螺旋体病、白血病、吕佛勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、肺损伤、狼疮、狼疮性肾炎、淋巴瘤、脑膜炎、间皮瘤、混合结缔组织病、穆-韦二氏综合征(Muckle-Wells syndrome)(风疹耳聋淀粉样变性病(urticaria deafness amyloidosis))、多发性硬化症、肌肉萎缩(muscle wasting)、肌肉萎缩症(muscular dystrophy)、重症肌无力、心肌炎、蕈样霉菌病(mycosis fungoide)、骨髓发育不良综合征、肌炎、鼻窦炎、坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis)、新生儿发作型多系统发炎疾病(NOMID)、肾病综合征、神经炎、神经病理学疾病、非过敏原诱发的哮喘、肥胖、眼部过敏、视神经炎、器官移植、骨关节炎、中耳炎、佩吉特氏病(Paget's disease)、疼痛、胰脏炎、帕金森氏病(Parkinson's disease)、天疱疮(pemphigus)、心包炎(pericarditis)、周期性发热、齿根骨膜炎(periodontitis)、腹膜子宫内膜异位、百日咳(pertussis)、咽炎及腺炎(PFAPA综合征)、植物刺激诱发的炎症、肺炎(pneumonia)、局限性肺炎(pneumonitis)、肺囊虫感染(pneumosyst infection)、野葛/漆酚油诱发的炎症、结节性多动脉炎、多软骨炎、多囊性肾病、多发性肌炎、牛皮癣、社会心理压力疾病、肺部疾病、肺高血压、肺纤维化、坏疽性脓皮病、化脓性无菌性关节炎、肾病(renal disease)、视网膜疾病、风湿性心脏炎、风湿性疾病、类风湿性关节炎、类肉瘤病、皮脂溢、败血症、严重疼痛、镰形血球、镰形血球贫血症、硅石诱发的疾病、休格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、皮肤病、睡眠呼吸中止症、实体肿瘤、脊髓损伤、史蒂芬-琼森(Stevens-Johnson)综合征、中风、蛛膜下出血、日射皮肤炎、颞动脉炎、腱鞘炎、血小板减少症、甲状腺炎、组织移植、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、弓虫病、移植、创伤性脑损伤、肺结核、1型糖尿病、2型糖尿病、溃疡性结肠炎、荨麻疹、葡萄膜炎、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、间质性肺病、牛皮癣性关节炎、青少年特发性关节炎、休格连氏综合征(Sjögren's syndrome)、抗中性白血球细胞质抗体(ANCA)相关血管炎、抗磷脂抗体综合征、败血症、深层静脉栓塞、纤维化、阿尔茨海默氏症(Alzheimer's)、硬皮病及CREST综合征。

[1237] 在一个实施方案中,本发明提供一种所提供化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法中。在另一实施方案中,本发明提供一种所提供化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗由不当PAD4活性介导的疾病或病症。在另一实施方案中,本发明提供一种所提供化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎、血管炎、全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊肿性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣。在另一实施方案中,本发明提供一种所提供化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎。在另一实施方案中,本发明提供一种所提供化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗全身性狼疮。在另一实施方案中,本发明提供一种所提供化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗血管炎。在另一实施方案中,本发明提供一种所提供化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗皮肤红斑狼疮。在另一实施方案中,本发明提供一种所提供化合物,或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗牛皮癣。在另一实施方案中,本发明提供所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗由不当PAD4活性介导的病症

的药物。在另一实施方案中,本发明提供所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗类风湿性关节炎、血管炎、全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊肿性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣的药物。在另一实施方案中,本发明提供所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗类风湿性关节炎的药物。在另一实施方案中,本发明提供所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗全身性狼疮的药物。在另一实施方案中,本发明提供所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗血管炎的药物。在另一实施方案中,本发明提供所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗皮肤红斑狼疮的药物。在另一实施方案中,本发明提供所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗牛皮癣的药物。在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗或防治由不当PAD4活性介导的疾病或病症的药物组合物,其包含所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗或防治类风湿性关节炎、血管炎、全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊肿性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或牛皮癣的药物组合物,其包含所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗或防治类风湿性关节炎的药物组合物,其包含所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗或防治全身性狼疮的药物组合物,其包含所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗或防治血管炎的药物组合物,其包含所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗或防治皮肤红斑狼疮的药物组合物,其包含所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。在另一实施方案中,本发明提供一种用于治疗或防治牛皮癣的药物组合物,其包含所提供化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[1238] 本发明的方面中的每一者的所有特征在细节上作必要修改后适用于所有其他方面。为能更全面地理解本文中所描述的本发明,阐述以下实施例。应了解,这些实施例仅用于说明性目的,且不应理解为以任何方式限制本发明。

[1239] 5.实施例

[1240] 以下实施例已使用本文中所公开的方法制备、分离及表征。以下实施例表明本发明的部分范畴且不欲限制本发明的范畴。

[1241] 下文提供化合物及中间体的分析中所使用的各种HPLC/LC-MS方法的细节。

[1242] 方法A:SUNFIRE C18(4.6×150)mm,3.5μm柱;流动速率1ml/分钟;梯度时间15分钟;10-100%溶剂B;在254nm及220nm下监视(溶剂A:5%乙腈(ACN),95%水,0.05%三氟乙酸(TFA);溶剂B:95% ACN,5%水,0.05% TFA)。

[1243] 方法B:X型电桥苯基(4.6×150)mm,3.5μm柱;流动速率1ml/分钟;梯度时间15分钟;10-100%溶剂B;在254nm及220nm下监视(溶剂A:5%ACN,95%水,0.05%TFA;溶剂B:95%ACN,5%水,0.05%TFA)。

[1244] 方法C:Kinetex EVO C18(4.6×100)mm,2.6μm,缓冲剂:0.05% TFA/水,移动相C:缓冲剂:ACN(95:5),移动相D:ACN:缓冲剂(95:5)。

[1245] 方法D:Kinetex联苯基(4.6×100)mm,2.6μm,缓冲剂:0.05%TFA/水,移动相C:缓冲剂:ACN(95:5),移动相D:ACN:缓冲剂(95:5)。

[1246] 方法E:X型电桥BEH XP C18(50×2.1)mm,2.5μm,时间(分钟):0-3% B:0-100缓冲剂A:95%水:5% ACN;10mM乙酸铵(NH_4OAc)B:5%水:95% ACN;10mM NH_4OAc,流速:1.1ml/分钟,温度:50℃。

[1247] 方法F:X型电桥BEH XP C18(50×2.1)mm,2.5μm,时间(分钟):0-3%,B:0-100,A:95%水:5% ACN;0.1% TFA,B:5%水:95% ACN;0.1% TFA,流速:1.1ml/分钟,温度:50℃。

[1248] 方法G:ACQUITY UPLC®BEH C18(3×50)mm,1.7μm,缓冲剂:10mM NH_4OAc,移动相A:缓冲剂:ACN(95:5),移动相B:缓冲剂:ACN(5:95),流速:0.7ml/分钟,方法:0分钟-20%B,20%至100% B 2分钟,2至2.3分钟-100%。

[1249] 方法H:Kinetex XB C18(75×3)mm,2.6μm,移动相A:10mM NH_4OAc/水,水:ACN(98:02),移动相B:10mM NH_4OAc/水:ACN(02:98),梯度:20-100% B历经4分钟,流速:1.0ml/分钟。

[1250] 方法I:ACQUITY UPLC®BEH C18(3×50)mm,1.7μm,缓冲剂:0.05%TFA/水,移动相A:缓冲剂:ACN(95:5),移动相B:ACN:缓冲剂(95:5)。

[1251] 方法J:柱:HALO C18,3×30mm,2.7μm;移动相A:水+0.05%TFA,移动相B:乙腈+0.05% TFA;流动速率:1.5mL/分钟;梯度:于2.5分钟中5% B至95% B,在95%下保持1分钟,于0.05分钟中95% B至5% B;检测:MS及UV(254nm)。

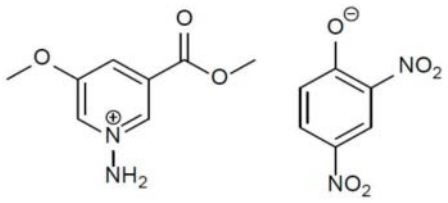
[1252] 方法K:柱:Shim-pack XR-ODS,3×50mm,2.2μm;移动相A:水/0.05% TFA,移动相B:乙腈/0.05% TFA;流动速率:1.2000mL/分钟;梯度:于3.3分钟中5% B至95% B,在95%下保持0.7分钟,于95% B至5% B中0.1分钟;检测:MS及UV(254nm)。

[1253] 使用反相HPLC(RP-HPLC)纯化的通用程序如下。通常,将待纯化的样本溶解于DCM:MeOH(2:1)中,将20重量%的聚(4-乙烯基吡啶)(Aldrich#226963)添加至此溶液中,且将含有所述溶液的容器置放于震荡器上2小时。此后,经由装配有0.45μm尼龙膜(VWR#28145-489)的25mm针筒过滤器将内容物过滤至清洁小瓶中,且使用离心蒸发干燥以得到经纯化样本。

[1254] 通用合成程序:

[1255] 中间体1

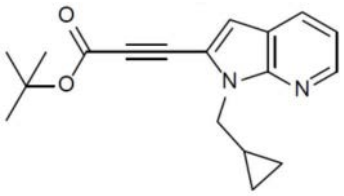
[1256] 1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓2,4-二硝基酚盐

[1257] 

[1258] 将O-(2,4二硝基苯基)羟胺(10.01g,50.3mmol)添加至5-甲氧基烟碱酸甲酯(7g,41.9mmol)于四氢呋喃(THF,50ml)及水(50ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至40℃,搅拌12小时,且过滤以得到呈黄棕色固体状的1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓(10g,130%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。液相色谱质谱分析(LC-MS)m/z:183.1[M+H]$^+$。

[1259] 中间体2

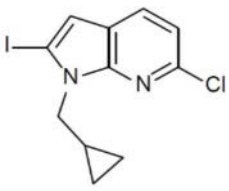
[1260] 叔丁基-3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙炔酸酯

[1261] 

[1262] 将丙炔酸叔丁酯(0.605g,4.80mmol)及双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.153g,0.218mmol)添加至1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.3g,4.36mmol)于三乙胺(TEA,5ml)及THF(5ml)的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至65℃,搅拌1小时,且经由硅藻土床过滤。在减压下浓缩滤液以获得粗产物,其使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用20%乙酸乙酯(EtOAc)/己烷洗脱)纯化,得到呈棕色液体状的标题化合物(1.2g,93%)。LC-MS m/z:297.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm:8.55-8.38(m,1H),7.99-7.87(m,1H),7.26-6.99(m,1H),7.04-6.99(m,1H),4.43-4.06(m,2H),3.26-3.16(m,1H),1.65-1.38(m,10H),1.34-1.07(m,1H),0.59-0.39(m,4H)。

[1263] 中间体3

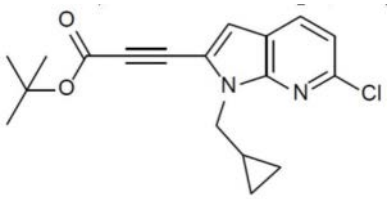
[1264] 6-氯-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1265] 

[1266] 在0℃下将氢化钠(2.87g,71.8mmol)添加至6-氯-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10g,35.9mmol)于二甲基甲酰胺(DMF,200ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物搅拌0.5小时,随后添加(溴甲基)环丙烷(4.50ml,46.7mmol)。将反应混合物搅拌1小时,倒入至冰水(200ml)中,且用乙酸乙酯(3×200ml)萃取。将合并的有机洗脱份用水(2×300ml)及盐水(2×200ml)洗涤,经硫酸钠(Na_2SO_4)干燥,过滤且浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(80g,Redisep®硅石柱,0-50% EtOAc/己烷作为洗脱剂)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(8g,67%)。LC-MS m/z:332.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.04(d,J=8.3Hz,1H),6.79(s,1H),1.46-1.26(m,1H),0.61-0.44(m,4H)。

[1267] 中间体4

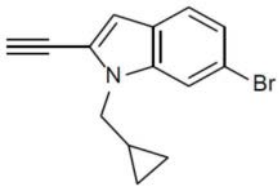
[1268] 叔丁基-3-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙炔酸酯

[1269] 

[1270] 将丙炔酸叔丁酯(1.669g,13.23mmol)及双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.422g,0.601mmol)添加至6-氯-1-(环丙基-甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体3,4g,12.03mmol)于TEA(10ml)及THF(10ml)的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌1小时,且经由硅藻土床过滤。在减压下浓缩滤液以获得粗化合物,其使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用20%EtOAc/己烷洗脱)纯化,得到呈黄色液体状的标题化合物(2.5g,63%)。LC-MS m/z:331.1$[M+H]^+$。

[1271] 中间体5

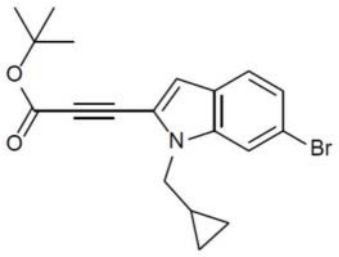
[1272] 6-溴-1-(环丙基甲基)-2-乙炔基-1H-吲哚

[1273] 

[1274] 将碳酸钾(K_2CO_3,11.18g,81mmol)添加至(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(51.8g,27.0mmol,10%乙腈溶液)于甲醇(MeOH,50ml)中的搅拌溶液中,随后在0℃下添加6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(7.5g,27.0mmol)。使反应混合物升温至室温,搅拌6小时,且在真空下浓缩以得到粗残余物,其用水稀释且用EtOAc(2×100ml)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩滤液以获得粗产物,其使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用0-5% EtOAc/己烷洗脱)纯化,得到呈棕色液体状的标题化合物(6.3g,85%)。LC-MS m/z:276.1$[M+2H]^+$。

[1275] 中间体6

[1276] 叔丁基-3-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)丙炔酸酯

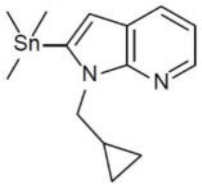
[1277] 

[1278] 在0℃下将二异丙氨基锂(LDA,17.23ml,34.5mmol)添加至6-溴-1-(环丙基甲基)-2-乙炔基-1H-吲哚(中间体5,6.3g,22.98mmol)于THF(10ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物搅拌30分钟,随后缓慢地添加Boc_2O(5.34ml,22.98mmol)。将反应混合物搅拌1小时,用水淬灭,且用EtOAc(2×100ml)萃取。将合并的有机层用水(2×300ml)及盐水(2×200ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩滤液。使用硅胶柱(80g,Redisep®硅石柱,0-5% EtOAc/己烷作为洗脱剂)纯化所获得粗产物,得到标题化合物(6.2g,72%)。LC-MS m/z:318.0$[M-异丁烯+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.94(s,1H),7.58(d,J=8.5Hz,1H),

7.26(dd,J＝1.5,8.5Hz,1H),7.21(s,1H),4.17(d,J＝7.0Hz,2H),1.51(s,9H),1.27-1.18(m,1H),0.52-0.40(m,4H)。

[1279] 中间体7

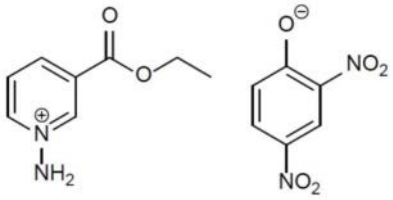
[1280] 1-(环丙基甲基)-2-(三甲基锡烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1281] 

[1282] 将六甲基二锡(0.278ml,1.342mmol)添加至1-(环丙基-甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.2g,0.671mmol)于1,4-二噁烷(1.5ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物用氩气脱气5分钟,随后添加[1,1'-双(二-叔丁基膦基)-二茂铁]-二氯化钯(II)(0.031g,0.047mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2小时,经由硅藻土床过滤,且浓缩滤液以得到粗产物(250mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:337[M+H]$^+$。

[1283] 中间体8

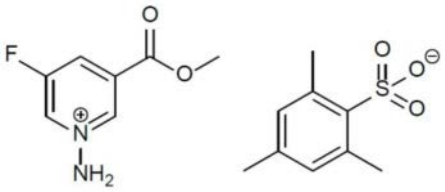
[1284] 1-氨基-3-(乙氧基羰基)吡啶-1-鎓2,4-二硝基酚盐

[1285] 

[1286] 遵循与中间体1类似的制备程序制备中间体8(10g,28.5mmol,100%)。LC-MS m/z:168[M+H]$^+$。

[1287] 中间体9

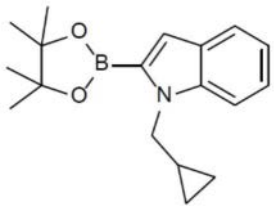
[1288] 1-氨基-3-氟-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[1289] 

[1290] 在0℃下将O-(磺基磺酰基)羟胺(8.33g,38.7mmol)添加至5-氟烟碱酸甲酯(5g,32.2mmol)于二氯甲烷(DCM,20ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌2小时,且浓缩以得到呈棕色固体状的1-氨基-3-氟-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓(5g,91%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:171.0[M+H]$^+$。

[1291] 中间体10

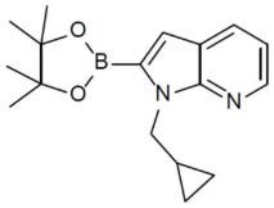
[1292] 1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚

[1293] 

[1294] 在-78℃下于氩气氛围下将第二丁基锂(16.68ml,23.36mmol)逐滴添加至1-(环丙基甲基)-1H-吲哚(2g,11.68mmol)于THF(20ml)的搅拌溶液中。将反应混合物进一步搅拌30分钟,随后添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(2.173g,11.68mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,通过逐滴添加水(50ml)来淬灭,且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下将滤液蒸发至干燥。使用硅胶柱(EtOAc/己烷)纯化由此获得的粗产物,且在15%EtOAc/己烷下分离经纯化产物。收集所需洗脱份且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(2g,58%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:0.32-0.44(m,4H),1.16-1.34(m,13H),4.32(d,J=6.85Hz,2H),6.94-7.05(m,2H),7.16-7.25(m,1H),7.51-7.60(m,2H)。

[1295] 中间体11

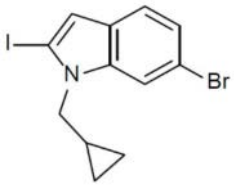
[1296] 1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1297] 

[1298] 遵循与中间体10类似的制备程序制备中间体11(1.3g,31%)。LC-MS(ESI)m/z:300.3$[M+H]^+$。

[1299] 中间体12

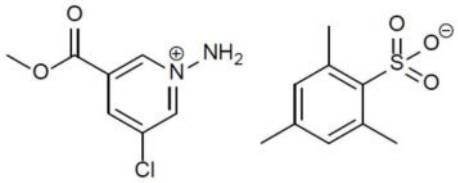
[1300] 6-溴-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吲哚

[1301] 

[1302] 在0℃下将氢化钠(NaH,1.372g,34.3mmol)逐批添加至6-溴-2-碘-1H-吲哚(5.52g,17.15mmol,参考:Bioorg.Med.Chem.22(5),2014,1708)于DMF(20ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物搅拌10分钟,随后逐滴添加(溴甲基)-环丙烷(2.498ml,25.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用冷水(50ml)稀释,且用EtOAc(3×50ml)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用10% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(5g,78%)。LC-MS m/z:377$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.83(s,1H),7.43(d,J=8.3Hz,1H),7.14(dd,J=1.8,8.5Hz,1H),6.82(s,1H),4.13(d,J=6.8Hz,2H),1.31-1.13(m,1H),0.51-0.41(m,4H)。

[1303] 中间体13

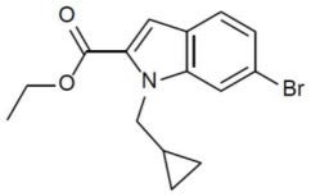
[1304] 1-氨基-3-氯-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓-2,4,6-三甲基苯磺酸酯

[1305] 

[1306] 在0℃下将O-(磺基磺酰基)羟胺(2.6g,11.66mmol)添加至5-氯烟碱酸甲酯(2g,11.66mmol)于DCM(40ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,且在减压下蒸发以得到呈白色固体状的粗1-氨基-3-氯-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓(2.1g,96%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:187.2[M+H]$^+$。

[1307] 中间体14

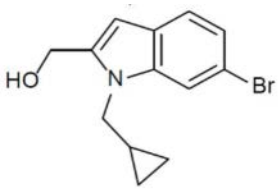
[1308] 6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1309] 

[1310] 将碳酸钾(10.3g,74.6mmol)添加至6-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(10g,37.3mmol)于DMF(60ml)中的搅拌溶液中,随后添加(溴甲基)环丙烷(5.0g,37.3mmol)。将反应混合物搅拌16小时,且添加碳酸钾(5g)及(溴甲基)环丙烷(2.5g)。将所得反应混合物加热至50℃持续2小时,用水(150ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×150ml)萃取。在真空中浓缩合并的有机层以得到呈棕色固体状的6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(10g,83%),其不经纯化即进一步使用。LC-MS m/z:322.0[M+H]$^+$。

[1311] 中间体15

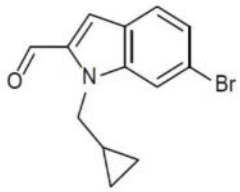
[1312] (6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)甲醇

[1313] 

[1314] 在0℃下将$LiBH_4$(15.52ml,62.1mmol,4M于THF中)添加至中间体14(10g,31mmol)于THF(50ml)中的搅拌溶液中。使反应混合物经1小时升温至室温,搅拌16小时,冷却至0℃,且逐滴添加额外量的$LiBH_4$(15.52ml,62.1mmol,4M于THF中)。将反应混合物在室温下搅拌6小时,冷却至0℃,通过缓慢添加饱和氯化铵溶液(需要小心地添加,注意气体的突然逸出)而淬灭,搅拌约45分钟,且用乙酸乙酯(4×100ml)萃取。有机层经分离,经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-30%乙酸乙酯/石油醚)进一步纯化,得到6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)甲醇(8.5g,98%)。LC-MS m/z:280.1[M+H]$^+$。

[1315] 中间体16

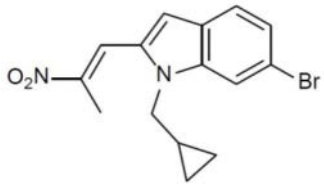
[1316] 6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛

[1317] 

[1318] 将二氧化锰(10.3g,119mmol)添加至中间体15(8.3g,29.6mmol)于THF(50ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在45℃下搅拌2小时,且经由硅藻土床过滤。在真空中浓缩滤液以获得呈棕色糊浆状的6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(7.6g,92%),其不经纯化即进一步使用。LC-MS m/z:278.1[M+H]$^+$。

[1319] 中间体17

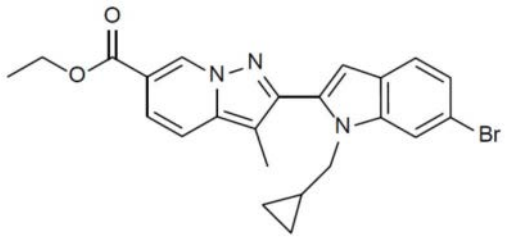
[1320] (E)-6-溴-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚

[1321] 

[1322] 将乙酸铵(122mg,1.582mmol)添加至中间体16(400mg,1.438mmol)于硝基乙烷(2ml,28.0mmol)中的搅拌溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌2小时,用水(5ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以得到呈黄色液体状的(E)-6-溴-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚(420mg),其不经纯化即用于下一步骤中。LC-MS保留时间:1.26分钟,m/z=335.1[M+H]$^+$

[1323] 中间体18

[1324] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

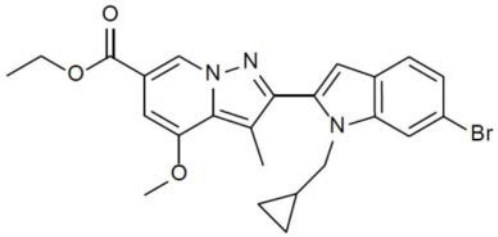
[1325] 

[1326] 将中间体8(75mg,0.447mmol)及碘化铜(I)(6mg,0.03mmol)添加至中间体17(50mg,0.149mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌30小时,浓缩以移除DMF,且添加水(10ml),且用乙酸乙酯(3×50ml)萃取内容物。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化以得到2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(20mg,30%)。LC-MS(ES):m/z=452.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.19(s,1H),7.90(s,1H),7.83(d,J=9.5Hz,1H),7.62-7.58(m,2H),7.24-7.20(m,1H),6.91(s,1H),4.50(d,J=7.0Hz,2H),4.36(q,J=7.0Hz,2H),2.42(s,3H),1.36(t,J=7.0Hz,3H),1.11(m,1H),0.32-0.26(m,2H),0.18-0.13(m,2H)。

[1327] 中间体19

[1328] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡

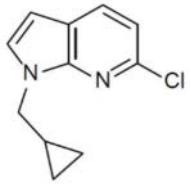
啶-6-甲酸乙酯

[1329] 

[1330] 遵循与中间体18类似的制备程序使用适当反应物制备中间体19。LC-MS保留时间:1.76分钟,m/z:468.2[M+H](方法G)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:8.91(s,1H),8.50(s,1H),7.80(dd,J=3.01,1.51Hz,1H),7.43-7.60(m,1H),6.85-6.91(m,1H),6.75(s,1H),4.37(d,J=6.5Hz,2H),4.02(s,3H),3.93(s,3H),2.56-2.62(m,3H),1.15-1.34(m,1H),0.33-0.46(m,2H),0.13-0.18(m,2H)。

[1331] 中间体20

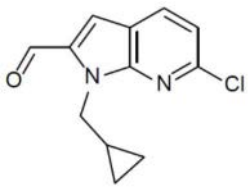
[1332] 6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1333] 

[1334] 在0℃下将于矿物油中的氢化钠(60%w/w,1.31g,32.8mmol)逐份添加至6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5g,32.8mmol)于DMF(25ml)中的搅拌溶液中,将反应混合物搅拌15分钟,随后经5分钟缓慢添加(溴甲基)环丙烷(4.42g,32.8mmol)。使反应混合物升温至室温,搅拌16小时,用水(50ml)淬灭,且用乙酸乙酯(3×50ml)萃取。在真空中浓缩合并的有机层以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-5%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6.5g,96%)。LC-MS保留时间:1.85分钟;m/z:207.0[M+H](方法G)。

[1335] 中间体21

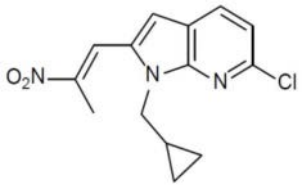
[1336] 6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛

[1337] 

[1338] 在-78℃下将第二丁基锂(10.37ml,14.52mmol,1.4M于环己烷中)添加至中间体20(2g,9.68mmol)于THF(20ml)中的搅拌溶液中,搅拌内容物30分钟,随后添加DMF(2ml,25.8mmol)。使反应混合物升温至-20℃,接着升温至室温,搅拌12小时,冷却至-10℃,且通过添加饱和氯化铵溶液来淬灭。反应混合物用水(100ml)稀释且用乙酸乙酯(3×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩滤液以获得粗产物,其使用硅胶柱(0至15%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈灰白色晶体固体状的6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(1.45g,64%)。LC-MS保留时间:1.85分钟,m/z:235.0[M+H](方法G)。

[1339] 中间体22

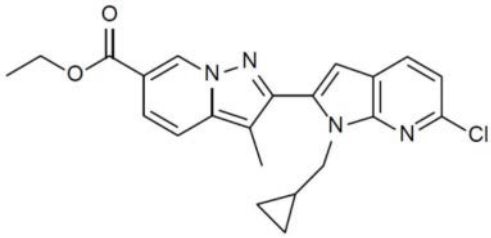
[1340] (E)-6-氯-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[1341] 

[1342] 遵循与中间体17类似的制备程序使用中间体21制备中间体22。LC-MS保留时间:1.17分钟,m/z:292.2[M+H](方法G)。

[1343] 中间体23

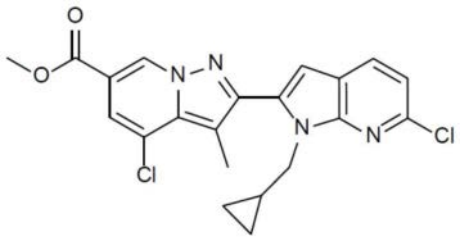
[1344] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[1345] 

[1346] 遵循与中间体18类似的制备程序使用中间体22及中间体8制备中间体23。LC-MS保留时间:1.66分钟,m/z:409.1[M+H](方法G)。

[1347] 中间体24

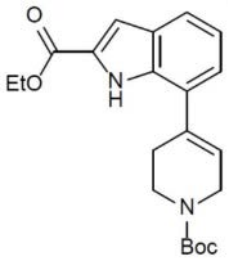
[1348] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氯-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[1349] 

[1350] 遵循与中间体18类似的制备程序使用中间体13及中间体22制备呈胶质液体状的中间体24。LC-MS(ES):m/z:429.1$[M+H]^+$。

[1351] 中间体25

[1352] 7-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

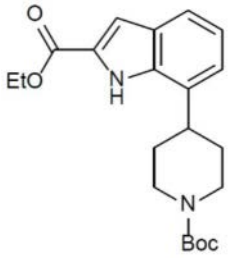
[1353] 

[1354] 将K_2CO_3(15.46g,112mmol)及$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(3.05g,3.73mmol)添加至4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(11.53g,37.3mmol)及7-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(10g,37.3mmol)于二噁烷(200ml)中的搅拌溶液

中。反应混合物用氮气吹扫2分钟,此后在100℃下搅拌3小时,经由硅藻土床过滤,且用乙酸乙酯充分洗涤硅藻土床。在减压下浓缩合并的滤液以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-30%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈胶质液体状的标题化合物(11.3g,82%)。LC-MS m/z:369.4 $[M-H]^+$。1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:11.43(s,1H),7.57(d,J=7.2Hz,1H),7.21(d,J=4.0Hz,1H),7.24-7.04(m,2H),5.96(br,s,1H),4.34(q,J=7.1Hz,2H),4.08-3.99(m,2H),3.62(t,J=5.7Hz,2H),1.51-1.45(m,2H),1.46(s,9H),1.34(t,J=7.2Hz,3H)。

[1355] 中间体26

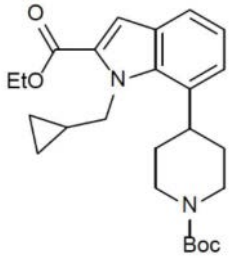
[1356] 7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1357] 

[1358] 将Pd/C(7.18g,6.75mmol,50%湿润)添加至中间体25(5.0g,13.50mmol)于经用氮气吹扫的甲醇(100ml)中的搅拌溶液中,且在H_2氛围下搅拌反应混合物4小时。反应混合物经由硅藻土床过滤,且在减压下浓缩滤液以获得7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(4.95g,98%)。LC-MS m/z:371.4 $[M-H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:11.84(s,1H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.21-7.01(m,3H),4.36(q,J=7.1Hz,2H),4.16-4.04(m,4H),3.61-3.42(m,1H),1.90-1.74(m,2H),1.59-1.47(m,2H),1.43(s,9H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[1359] 中间体27

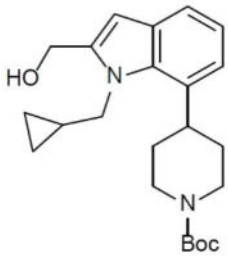
[1360] 7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1361] 

[1362] 将K_2CO_3(14.47g,105mmol)及(溴甲基)环丙烷(14.14g,105mmol)添加至中间体26(13g,34.9mmol)于DMF(100ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌12小时,使其冷却至室温,用水稀释,且用乙酸乙酯(3×150ml)萃取。将合并的有机层用水及盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在减压下蒸发挥发物以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈胶质液体状的7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(4.8g,32%)。LC-MS m/z:427.5 $[M+H]^+$。

[1363] 中间体28

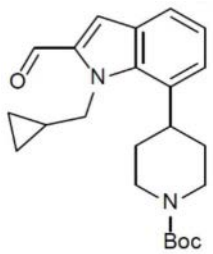
[1364] 4-(1-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1365] 

[1366] 在0℃下将于四氢呋喃中的$LiBH_4$(10.08ml,40.3mmol)添加至中间体27(4.3g,10.08mmol)于四氢呋喃(80ml)中的搅拌溶液中。使反应混合物升温至室温,搅拌48小时,用饱和氯化铵溶液淬灭,且用乙酸乙酯(4×50ml)萃取。将合并的有机层用水及盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在减压下蒸发以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-70%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈胶质液体状的4-(1-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.7g,95%)。LC-MS m/z:385.4$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:7.33(d,J=6.8Hz,1H),7.03-6.90(m,2H),6.38(s,1H),5.24(br,t,1H),4.60(s,2H),4.30(d,J=5.3Hz,2H),4.22-3.98(m,2H),3.59-3.38(m,1H),3.02-2.74(m,2H),1.88-1.80(m,2H),1.74-1.50(m,2H),1.43(s,9H),1.19-1.01(m,1H),0.55-0.37(m,2H),0.36-0.19(m,2H)。

[1367] 中间体29

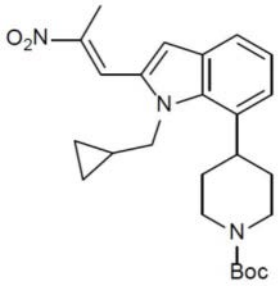
[1368] 4-(1-(环丙基甲基)-2-甲酰基-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1369] 

[1370] 将二氧化锰(9.04g,104mmol)添加至中间体28(4g,10.40mmol)于四氢呋喃(60ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至40℃,搅拌2小时,经由硅藻土床过滤,且用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩合并的滤液以获得4-(1-(环丙基甲基)-2-甲酰基-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.8g,96%)。LC-MS m/z:383.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:9.84(s,1H),7.63(dd,J=1.3,7.8Hz,1H),7.42-7.33(m,1H),7.30(s,1H),7.32(s,1H),7.18(t,J=7.6Hz,1H),5.32(s,1H),4.83(d,J=6.0Hz,2H),4.47-4.23(m,2H),3.81-3.72(m,1H),3.64-3.48(m,1H),2.93(br,t,J=12.3Hz,2H),2.01-1.95(m,2H),1.84-1.78(m,2H),1.52(s,9H),1.18-1.08(m,1H),0.50-0.42(m,2H),0.42-0.35(m,2H)。

[1371] 中间体30

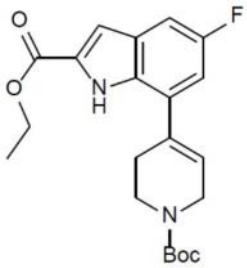
[1372] (E)-4-(1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1373] 

[1374] 将乙酸铵(0.937g,12.16mmol)添加至中间体29(3.1g,8.10mmol)于硝基乙烷(20ml,280mmol)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃,搅拌2小时,用水稀释且用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水及盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在减压下蒸发以获得(E)-4-(1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.5g,98%)。LC-MS m/z:440.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm:8.23(s,1H),7.53(d,J=6.80Hz,1H),7.07-7.24(m,2H),6.89(s,1H),4.37(br,s,1H),4.33(br,d,J=5.3Hz,2H),3.46-3.59(m,1H),2.78-2.98(m,2H),2.59(s,3H),2.00-1.90(m,2H),1.86-1.77(m,1H),1.53-1.63(m,9H),1.22-1.32(m,1H),1.07-1.21(m,1H),0.83(br,d,J=2.27Hz,1H),0.53-0.62(m,2H),0.31(q,J=5.16Hz,2H)。

[1375] 中间体31

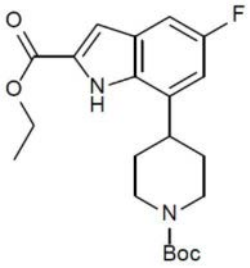
[1376] 7-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1377] 

[1378] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(5.40g,17.48mmol)及碳酸钾(6.04g,43.7mmol)添加至7-溴-5-氟-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(5g,17.48mmol)于1,4-二噁烷(45ml)及水(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物用氮气脱气2分钟,随后添加$PdCl_2$(dppf)(1.279g,1.748mmol)。将反应混合物脱气额外2分钟,加热至100℃持续3小时,经由硅藻土床过滤,且用乙酸乙酯(300ml)洗涤硅藻土床。在减压下浓缩合并的滤液以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到7-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(5.7g,84%)。LC-MS m/z:387.5[M-H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm:8.92(br,s,1H),7.25-7.20(m,1H),7.18(d,J=2.2Hz,1H),6.95(dd,J=2.3,10.2Hz,1H),6.12(br,s,1H),4.42(q,J=7.2Hz,2H),4.16(br,d,J=3.0Hz,2H),3.71(t,J=5.5Hz,2H),2.63-2.42(m,2H),1.53(s,9H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。

[1379] 中间体32

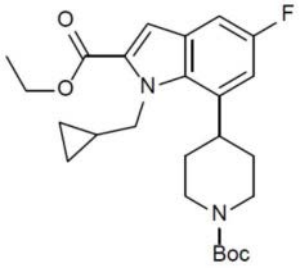
[1380] 7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1381] 

[1382] 将Pd/C(3.29g,15.45mmol)添加至中间体31(6.0g,15.45mmol)于经用氮气吹扫2分钟的甲醇(60ml)中的溶液中。在1大气压下于氢气氛围下将反应混合物搅拌3小时,经由硅藻土床过滤,且用乙酸乙酯(300ml)洗涤。在减压下浓缩合并的有机层以获得7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-5-氟-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(5.5g,91%)。LC-MS m/z:389.2[M-H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:12.00(s,1H),7.25(dd,J=2.3,9.1Hz,1H),7.15(d,J=1.9Hz,1H),7.00(dd,J=2.5,10.8Hz,1H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),4.11(br d,J=12.5Hz,2H),3.52(br s,1H),3.34(s,1H),3.07-2.74(m,2H),1.81(br d,J=11.7Hz,2H),1.62-1.50(m,1H),1.43(s,9H),1.34(t,J=7.0Hz,3H)。

[1383] 中间体33

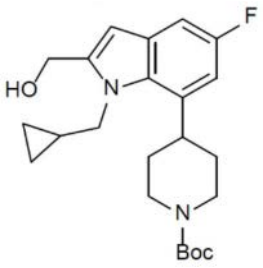
[1384] 7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1385] 

[1386] 将碳酸铯(10.43g,32.0mmol)、TBAI(4.73g,12.81mmol)及(溴甲基)环丙烷(3.46g,25.6mmol)添加至中间体32(5g,12.81mmol)于DMF(50ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至55℃持续16小时,用水(100ml)淬灭,且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(4.8g,84%)。LC-MS m/z:389.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:7.32(s,1H),7.18(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),6.99(dd,J=2.8,10.8Hz,1H),4.79(d,J=6.0Hz,2H),4.44-4.34(m,2H),3.55(br,s,1H),2.92(br,s,2H),2.00(br,d,J=13.0Hz,2H),1.76(br,dd,J=4.0,12.5Hz,2H),1.52(s,9H),1.45-1.40(m,3H),1.05(s,1H),0.48-0.39(m,2H),0.38-0.30(m,2H)。

[1387] 中间体34

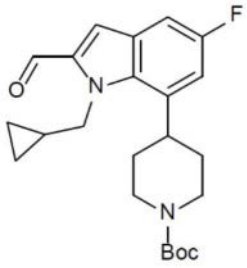
[1388] 4-(1-(环丙基甲基)-5-氟-2-(羟甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1389] 

[1390] 在0℃下将$LiBH_4$(9.84ml,39.4mmol)添加至中间体33(3.5g,7.87mmol)于THF(35ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,经由硅藻土床过滤,且用乙酸乙酯(70ml)洗涤。在减压下浓缩合并的有机层以获得粗4-(1-(环丙基甲基)-5-氟-2-(羟甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,79%)。LC-MS m/z:403.4$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:7.10(dd,J=9.07,2.64Hz,1H),6.74-6.92(m,1H),6.38(s,1H),5.29(t,J=5.48Hz,1H),4.59(d,J=5.67Hz,1H),4.28(br d,J=5.29Hz,2H),4.13(br d,J=12.46Hz,1H),3.51(br t,J=10.58Hz,1H),3.13-3.32(m,1H),2.35(s,2H),2.27(d,J=5.29Hz,1H),1.84(br d,J=12.84Hz,2H),1.51-1.74(m,2H),1.35-1.51(m,9H),0.74-1.04(m,1H),0.21-0.51(m,4H)。

[1391] 中间体35

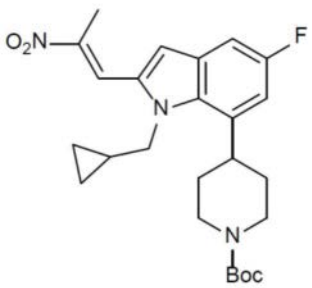
[1392] 4-(1-(环丙基甲基)-5-氟-2-甲酰基-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1393] 

[1394] 将二氧化锰(0.691g,7.95mmol)添加至中间体34(3.2g,7.95mmol)于四氢呋喃(32ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌16小时,经由硅藻土床过滤,且用乙酸乙酯(70ml)洗涤。在减压下浓缩有机层以获得4-(1-(环丙基甲基)-5-氟-2-甲酰基-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.7g,85%)。LC-MS m/z:345.1$[M-tBu]^+$。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm:9.81(s,1H),7.25-7.20(m,2H),7.05(dd,J=2.3,11.0Hz,1H),4.78(d,J=6.0Hz,2H),4.48-4.22(m,2H),3.52(br,t,J=11.5Hz,1H),3.02-2.77(m,2H),2.05-1.89(m,2H),1.86-1.64(m,2H),1.50(s,9H),1.15-1.01(m,1H),0.49-0.31(m,4H)。

[1395] 中间体36

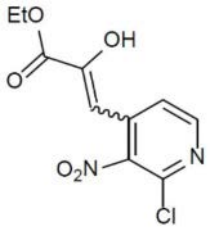
[1396] (E)-4-(1-(环丙基甲基)-5-氟-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1397] 

[1398] 遵循与中间体30类似的制备程序使用适当反应物制备中间体36。LC-MS m/z:402.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm:8.18(s,1H),7.15(dd,J=2.5,8.1Hz,1H),6.94(dd,J=2.3,11.0Hz,1H),6.82(s,1H),4.47-4.26(m,4H),3.60-3.44(m,1H),3.01-2.79(m,2H),2.58(s,3H),2.01-1.90(m,2H),1.84-1.70(m,2H),1.50(s,9H),1.15-1.05(m,1H),0.62-0.52(m,2H),0.29(q,J=5.3Hz,2H)。

[1399] 中间体37

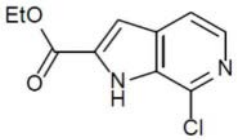
[1400] 3-(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)-2-羟基丙烯酸乙酯

[1401] 

[1402] 将于乙醇中的乙醇钠(28.2g,87mmol)添加至于甲苯(50ml)中的草酸二乙酯(12.70g,87mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,随后添加2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(10g,57.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩,将由此获得的残余物用水(20ml)稀释且用乙酸(10ml)酸化至使得pH为约4。将由此获得的固体过滤且干燥,得到呈灰白色固体状的3-(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)-2-羟基丙烯酸乙酯(15g,95%)。LC-MS m/z:273.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:8.61(d,J=5.7Hz,1H),8.31(d,J=5.7Hz,1H),5.92(s,1H),4.30(q,J=7.1Hz,2H),1.28(t,J=7.0Hz,3H)。

[1403] 中间体38

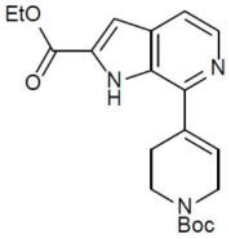
[1404] 7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

[1405] 

[1406] 将于水(30ml)中的铁(15.36g,275mmol)及氯化铵(23.54g,440mmol)添加至中间体37(15.0g,55.0mmol)于乙醇(50ml)及THF(100ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在65℃下搅拌3小时,经由硅藻土床过滤,将所获得的滤液用水(50ml)稀释,且用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,随后用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(6.5g,53%)。LC-MS m/z:225.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:12.73(br,s,1H),7.99(d,J=5.5Hz,1H),7.68(d,J=5.5Hz,1H),7.30(s,1H),4.39(q,J=7.0Hz,2H),1.36(t,J=7.0Hz,3H)。

[1407] 中间体39

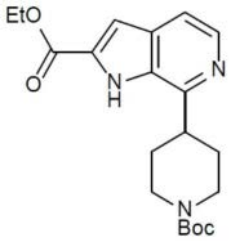
[1408] 7-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

[1409] 

[1410] 将于水(36.2ml,72.3mmol)中的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(11.63g,37.6mmol)及K_2CO_3添加至中间体38(6.5g,28.9mmol)于1,4-二噁烷(65ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气脱气10分钟,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(1.418g,1.736mmol),且在110℃下搅拌16小时。反应混合物经由硅藻土床过滤,将滤液用水(50ml)稀释且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-60%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到7-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(10.2g,95%)。LC-MS m/z:372.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:11.95(br,s,1H),8.16(d,J=5.3Hz,1H),7.53(d,J=5.7Hz,1H),7.23(s,1H),6.36(br s,1H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),4.15-4.08(m,2H),4.03(d,J=7.2Hz,1H),3.94(s,2H),3.59(br t,J=5.3Hz,2H),2.72-2.62(m,2H),1.46(s,9H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[1411] 中间体40

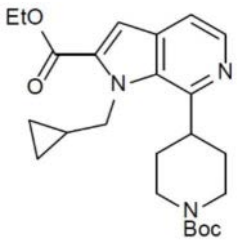
[1412] 7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

[1413] 

[1414] 将Pd/C(50%湿润,2.92g,2.75mmol)添加至中间体39(10.2g,27.5mmol)于乙醇(10ml)中的搅拌溶液中。在氢气氛围下将反应混合物搅拌16小时,经由硅藻土床过滤,且浓缩滤液以获得7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(8.1g,79%)。LC-MS m/z:374.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:12.38(s,1H),8.09(d,J=5.3Hz,1H),7.46(d,J=5.7Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),4.43-4.34(m,2H),4.16-4.05(m,2H),3.94(s,2H),3.80-3.62(m,2H),3.44-3.42(m,2H),1.76(br,s,1H),1.43(s,9H),1.39-1.23(m,3H)。

[1415] 中间体41

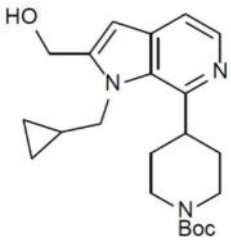
[1416] 7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

[1417] 

[1418] 将碳酸铯(4.45g,13.66mmol)及TBAI(0.841g,2.276mmol)添加至中间体40(1.7g,4.55mmol)于DMF(10ml)中的搅拌溶液中,随后添加(溴甲基)环丙烷(1.229g,9.10mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(1.3g,67%)。LC-MS m/z:428.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:8.18(d,J=5.3Hz,1H),7.53(d,J=5.3Hz,1H),7.33(s,1H),4.80(br,d,J=6.4Hz,2H),4.35(q,J=7.2Hz,2H),4.19-3.98(m,2H),3.68-3.52(m,1H),2.94(br,s,2H),1.85(br,s,4H),1.43(s,9H),1.36-1.32(m,3H),1.27-0.99(m,1H),0.53-0.35(m,2H),0.33-0.17(m,2H)。

[1419] 中间体42

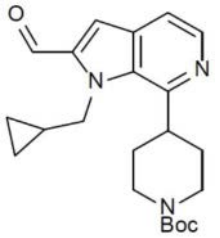
[1420] 4-(1-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1421] 

[1422] 将$LiBH_4$(4.56ml,18.24mmol)添加至中间体41(1.3g,3.04mmol)于THF(30ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌36小时,用饱和氯化铵溶液(10ml)淬灭,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4-(1-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.02g,87%)。LC-MS m/z:386.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:8.04(d,J=5.3Hz,1H),7.32(d,J=5.3Hz,1H),6.45(s,1H),5.42(t,J=5.3Hz,1H),4.65(d,J=5.7Hz,2H),4.34(br d,J=6.0Hz,2H),4.11(br d,J=10.6Hz,2H),3.57(br d,J=11.0Hz,1H),2.90(br s,2H),1.88(br d,J=9.8Hz,2H),1.83-1.64(m,2H),1.43(s,9H),1.24(br s,1H),0.53-0.42(m,2H),0.31(q,J=4.9Hz,2H)。

[1423] 中间体43

[1424] 4-(1-(环丙基甲基)-2-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

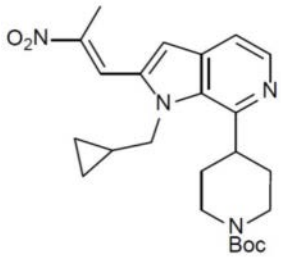
[1425] 

[1426] 将二氧化锰(2.255g,25.9mmol)添加至中间体42(1g,2.59mmol)于THF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在40℃下搅拌3小时,经由硅藻土床过滤,且浓缩滤液以获得4-

(1-(环丙基甲基)-2-甲酰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.9g,90%)。LC-MS m/z:384.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:10.03(s,1H),8.22(d,J=5.3Hz,1H),7.61(d,J=5.3Hz,1H),7.56(s,1H),4.80(d,J=6.0Hz,2H),4.18-4.00(m,2H),3.67-3.55(m,1H),3.13-2.81(m,2H),1.94-1.75(m,4H),1.47-1.35(m,9H),1.29-1.12(m,1H),0.51-0.37(m,2H),0.36-0.23(m,2H)。

[1427] 中间体44

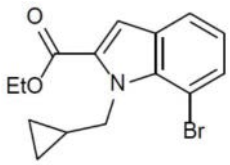
[1428] (E)-4-(1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1429] 

[1430] 将乙酸铵(0.271g,3.52mmol)添加至中间体43(0.9g,2.347mmol)于硝基乙烷(1.678ml,23.47mmol)中的搅拌溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌2小时,用水(50ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以获得(E)-4-(1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.85g,82%)。LC-MS m/z:441.2[M+H]$^+$。

[1431] 中间体45

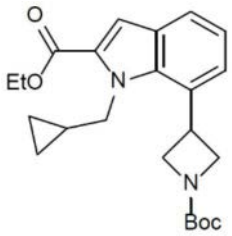
[1432] 7-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1433] 

[1434] 将碳酸钾(41.2g,298mmol)添加至7-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(20g,74.6mmol)于DMF(80ml)中的搅拌溶液中,随后添加(溴甲基)环丙烷(14.47ml,149mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时,用水(100ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×200ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-10%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到呈灰白色固体状的7-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(22g,92%)。LC-MS m/z:322.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.41(s,1H),7.07(t,J=8.0Hz,1H),5.01(d,J=8.0Hz,2H),4.34(q,J=8.0Hz,2H),2.33(br,s,1H),1.34(t,J=8.00Hz,3H),1.27-1.15(m,1H),0.42-0.29(m,4H)。

[1435] 中间体46

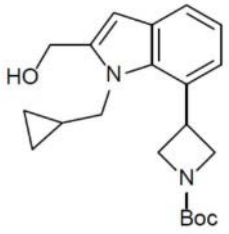
[1436] 7-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

[1437] 

[1438] 在第一小瓶中将参(三甲基硅烷基)硅烷(5.67g,22.81mmol)及碳酸钠(4.61g,43.5mmol)添加至中间体45(9.84g,34.8mmol)于1,2-二甲氧基乙烷(35ml)中的搅拌溶液中,且用氩气吹扫反应混合物,随后添加Ir[DF(CF$_3$)PPY]$_2$(DTBBPY)PF$_6$(0.244g,0.217mmol)。在另一小瓶中制备4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基(0.292g,1.086mmol)及氯化镍(II)乙二醇二甲醚错合物(0.239g,1.086mmol)于1,2-二甲氧基乙烷(0.5ml)中的混合物,且内容物经超声处理10分钟以获得催化剂(绿色悬浮液)。将催化剂添加至第一小瓶中的反应混合物中,且将含有反应混合物的小瓶置放于蓝色LED光(34W)下16小时。反应混合物用水(100ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×200ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到呈淡黄色液体状的7-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(5.6g,64%)。LC-MS m/z:343.3[M-56]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm:7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.49(d,J=8.0Hz,1H),7.36(s,1H),7.19(t,J=8.0Hz,1H),4.63(d,J=8.0Hz,2H),4.57-4.52(m,1H),4.41-4.29(m,2H),4.12-3.94(m,2H),3.82-3.80(m,2H),2.12(quin,J=7.5Hz,1H),1.41(s,9H),1.33(t,J=8.0Hz,3H),0.94-0.84(m,1H),0.39-0.27(m,2H),0.21-0.02(m,2H)。

[1439] 中间体47

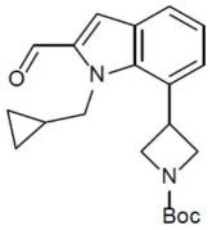
[1440] 3-(1-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1441] 

[1442] 将LiBH$_4$(14.05ml,56.2mmol)添加至中间体46(5.6g,14.05mmol)于THF(50ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌4日,用饱和氯化铵溶液(10ml)淬灭,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×50ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到3-(1-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g,39%)。LC-MS m/z:357.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm:7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.06(t,J=8.0Hz,1H),6.41(s,1H),5.23(t,J=4.0Hz,1H),4.66-4.55(m,2H),4.36(br,t,J=8.5Hz,2H),4.24(d,J=6.0Hz,2H),3.96(br,t,J=8.0Hz,2H),1.99(s,1H),1.46-1.38(m,9H),1.09-1.00(m,1H),0.47-0.37(m,2H),0.24(q,J=5.0Hz,2H)。

[1443] 中间体48

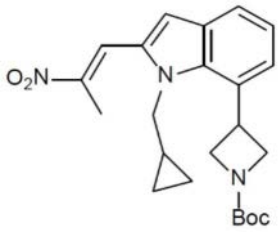
[1444] 3-(1-(环丙基甲基)-2-甲酰基-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1445] 

[1446] 将二氧化锰(4.88g,56.1mmol)添加至中间体47(2g,5.61mmol)于THF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在40℃下搅拌3小时,经由硅藻土床过滤,且浓缩滤液以获得3-(1-(环丙基甲基)-2-甲酰基-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.9g,96%)。LC-MS m/z:299[M-56]$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.86(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.56(s,1H),7.23(t,J=8.0Hz,1H),4.65(d,J=8.0Hz,2H),4.38(br t,J=8.0Hz,2H),4.06-3.96(m,2H),1.77(td,J=3.4,6.3Hz,1H),1.41(s,9H),1.02-0.99(m,1H),0.41-0.30(m,2H),0.26-0.15(m,2H)。

[1447] 中间体49

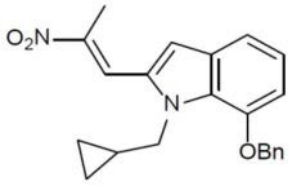
[1448] (E)-3-(1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1449] 

[1450] 将乙酸铵(0.620g,8.04mmol)添加至中间体48(1.9g,5.36mmol)于硝基乙烷(3.83ml,53.6mmol)中的搅拌溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌2小时,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到(E)-3-(1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.2g,100%)。LC-MS m/z:412.3[M+H]$^{+}$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.21(s,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),7.09(s,1H),4.58-4.53(m,1H),4.43-4.33(m,2H),4.30(d,J=6.0Hz,2H),4.09-3.95(m,2H),2.48-2.38(m,1H),1.47-1.37(m,9H),1.06-0.96(m,1H),0.49-0.39(m,2H),0.29-0.15(m,2H)。

[1451] 中间体50

[1452] (E)-7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚

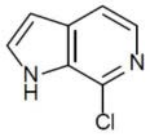
[1453] 

[1454] 将乙酸铵(0.606g,7.86mmol)添加至7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(2g,6.55mmol)于硝基乙烷(18.73ml,262mmol)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至90℃持续2小时,使其冷却至室温,用水(100ml)稀释且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的

有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,以获得粗(E)-7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吲哚(1.9g,80%)LC-MS m/z:361.7[M+H]$^+$。

[1455] 中间体51

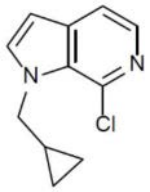
[1456] 7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[1457] 

[1458] 在-78℃下将溴化乙烯基镁(189ml,189mmol)添加至2-氯-3-硝基吡啶(10g,63.1mmol)于THF(80ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,升温至-20℃,且将所得溶液在-20℃下搅拌12小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液(20ml)淬灭,用水(2×50ml)稀释且用乙酸乙酯(3×50ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到呈棕色固体状的7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(3.4g,35%)。LC-MS m/z:153.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:8.35-8.30(m,1H),8.29(s,1H),7.88-7.78(m,1H),7.78-7.70(m,1H),7.66(s,1H)。

[1459] 中间体52

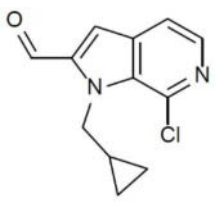
[1460] 7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[1461] 

[1462] 在0℃下将氢化钠(1.049g,26.2mmol)添加至中间体51(2g,13.11mmol)于DMF(20ml)中的搅拌溶液中,将内容物搅拌20分钟,随后添加(溴甲基)环丙烷(1.910ml,19.66mmol)。将所得反应混合物搅拌16小时,用冰片(ice-flake)及冷水(20ml)淬灭,且用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(2.2g,81%)。LC-MS m/z:207.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:7.90(d,J=5.3Hz,1H),7.76(d,J=3.0Hz,1H),7.58(d,J=5.3Hz,1H),6.63(d,J=3.4Hz,1H),4.40(d,J=6.8Hz,2H),1.40-1.22(m,1H),0.53-0.39(m,4H)。

[1463] 中间体53

[1464] 7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醛

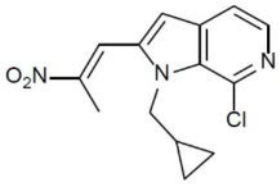
[1465] 

[1466] 在-78℃下将第二丁基锂(11.41ml,15.97mmol)添加至中间体52(2.2g,10.64mmol)于四氢呋喃(30ml)中的搅拌溶液中,将内容物搅拌1小时,随后添加DMF(1.236ml,15.97mmol)。将所得反应混合物在相同温度下搅拌1小时,用饱和氯化铵溶液

(10ml)淬灭,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化以得到呈灰白色固体状的7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醛(1.2g,78%)。LC-MS m/z:235.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:10.10(s,1H),8.08(d,J=5.0Hz,1H),7.84(d,J=5.5Hz,1H),7.67(s,1H),4.92(d,J=7.0Hz,2H),1.35-1.24(m,1H),0.47-0.41(m,2H),0.41-0.33(m,2H)。

[1467] 中间体54

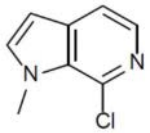
[1468] (E)-7-氯-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[1469] 

[1470] 遵循与中间体57类似的制备程序制备(E)-7-氯-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.2g,97%)。LC-MS m/z 292.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.18(s,1H),8.01(d,J=5.5Hz,1H),7.69(d,J=5.5Hz,1H),7.14(s,1H),4.64(d,J=7.0Hz,2H),2.54-2.52(m,3H),1.33-1.09(m,1H),0.43-0.23(m,4H)。

[1471] 中间体55

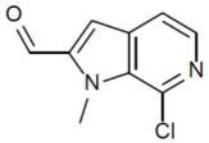
[1472] 7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[1473] 

[1474] 在0℃下将氢化钠(1.311g,32.8mmol)添加至中间体51(5g,32.8mmol)于DMF(100ml)中的搅拌溶液中,将内容物搅拌5分钟,随后添加碘甲烷(2.049ml,32.8mmol)。所得反应混合物在室温下搅拌16小时,用冰水淬灭,且用乙酸乙酯(3×100ml)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,且浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到呈灰白色固体状的7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(4g,73%)。LC-MS m/z:167.0[M+H]$^+$。

[1475] 中间体56

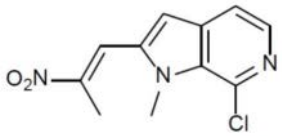
[1476] 7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醛

[1477] 

[1478] 在-78℃下将第二丁基锂(6.43ml,9mmol)添加至中间体55(1g,6mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液中,将内容物搅拌0.5小时,随后添加DMF(0.697ml,9mmol)。将所得反应混合物搅拌1小时,用饱和NH_4Cl溶液(50ml)淬灭,用乙酸乙酯(3×50ml)萃取,经Na_2SO_4干燥且浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到呈棕色油状物的7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醛(1.0g,86%)。LC-MS m/z:195.0[M+H]$^+$。

[1479] 中间体57

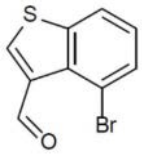
[1480] (E)-7-氯-1-甲基-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[1481] 

[1482] 将乙酸铵(0.594g,7.71mmol)添加至中间体56(1g,5.14mmol)于硝基乙烷(10ml)中的溶液中。将反应混合物加热至90℃,搅拌2小时,用乙酸乙酯(50ml)稀释,用饱和NH_4Cl洗涤,经Na_2SO_4干燥且浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到呈黄色固体状的(E)-7-氯-1-甲基-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.1g,85%)。LC-MS m/z:252.3$[M+H]^+$。

[1483] 中间体58

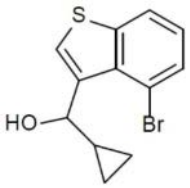
[1484] 4-溴苯并[b]噻吩-3-甲醛

[1485] 

[1486] 4-溴苯并[b]噻吩(10g,46.9mmol)及二氯(甲氧基)甲烷(5.39g,46.9mmol)于DCM(500ml)中的溶液经搅拌且冷却至0℃,随后在室温下逐滴添加$TiCl_4$(65.17ml,591mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。此后,将饱和氯化铵(500ml)逐滴添加至反应混合物中,且用DCM(2×500ml)萃取内容物。将合并的有机层用水(200ml)及盐水溶液(200ml)洗涤,随后经硫酸钠干燥。过滤有机层,且在减压下将挥发物蒸发至干燥以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4-溴苯并[b]噻吩-3-甲醛(6g,53%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:10.80-10.95(m,1H),8.80(s,1H),8.21(dd,J=8.31,0.76Hz,1H),7.79-7.85(m,1H),7.41(t,J=7.93Hz,1H)。

[1487] 中间体59

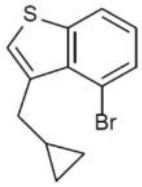
[1488] (4-溴苯并[b]噻吩-3-基)(环丙基)甲醇

[1489] 

[1490] 在氮气氛围下将溴化环丙基镁(12.44ml,12.44mmol)逐滴添加至冷却至-20℃的中间体58(2g,8.30mmol)于THF(30ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌2小时,用水(50ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(100ml)及盐水溶液(100ml)洗涤,随后经硫酸钠干燥。过滤有机层,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)(环丙基)甲醇(2.2g,94%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:7.99-8.08(m,1H),7.84-7.90(m,1H),7.60-7.68(m,1H),7.19-7.28(m,1H),5.52-5.65(m,1H),5.11-5.23(m,1H),1.33-1.48(m,1H),0.27-0.49(m,4H)。

[1491] 中间体60

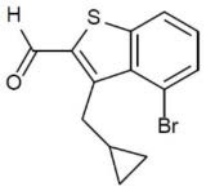
[1492] 4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩

[1493] 

[1494] 将三乙基硅烷(14ml,49.4mmol)添加至中间体50(14g,49.4mmol)于DCM(200ml)中的搅拌溶液中,随后在5分钟之后添加TFA(14ml,182mmol)。在室温下搅拌所得反应混合物1小时。此后,在减压下将挥发物蒸发至干燥,添加饱和$NaHCO_3$(100ml),且用DCM(2×150ml)萃取内容物。将合并的有机萃取物用水(100ml)及盐水溶液(100ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-10%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩(6g,45%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:8.02(dd,J=7.93,0.76Hz,1H),7.70(s,1H),7.63(dd,J=7.55,1.13Hz,1H),7.24(t,J=7.74Hz,1H),3.05(d,J=6.80Hz,2H),1.24(br,d,J=3.78Hz,1H),0.54-0.44(m,2H),0.31-0.17(m,2H)。

[1495] 中间体61

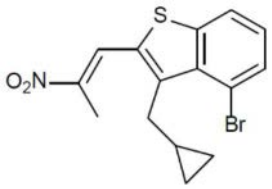
[1496] 4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩-2-甲醛

[1497] 

[1498] 将LDA(2M于THF中,11.23ml,22.46mmol)逐滴添加至冷却至-78℃的中间体60(3g,11.23mmol)于THF(30ml)的搅拌溶液中,在-78℃下搅拌内容物1小时,随后添加DMF(1.739ml,22.46mmol)。将所得反应混合物搅拌3小时,添加水(100ml),且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取内容物。将合并的有机层用水(100ml)及盐水溶液(100ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到4-溴-3-(环丙基甲基)[b]噻吩-2-甲醛(3g,91%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:10.32(s,1H),8.15(dd,J=8.3,0.70Hz,1H),8.07-7.92(m,1H),7.45(t,,J=8.0Hz,(1H),3.57(d,J=6.4Hz,2H),1.24-1.03(m,1H),0.54-0.23(m,4H)。LC-MS m/z:295.31$[M+H]^+$。

[1499] 中间体62

[1500] (E)-4-溴-3-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯并[b]噻吩

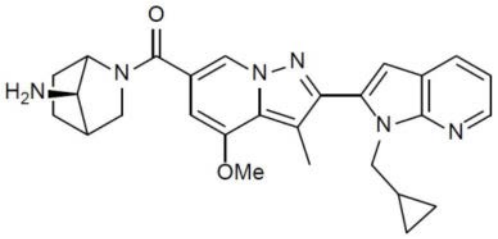
[1501] 

[1502] 将乙酸铵(0.261g,3.39mmol)添加至中间体61(1g,3.39mmol)于硝基乙烷(0.242ml,3.39mmol)中的搅拌溶液中。将反应混合物在90℃下搅拌2小时,将水(100ml)添加至反应混合物中,且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取内容物。将合并的有机层用水(100ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到呈黄色固体状的(E)-4-溴-3-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)苯并[b]噻吩(1g,84%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-

d_6)δppm:8.39(s,1H),8.14(d,J＝8.3Hz,1H),7.76(d,J＝7.6Hz,1H),7.44-7.34(m,1H),3.34(m,2H),1.29-1.2(m,1H),0.47-0.42(m,2H),0.27(d,J＝4.5Hz,2H)。

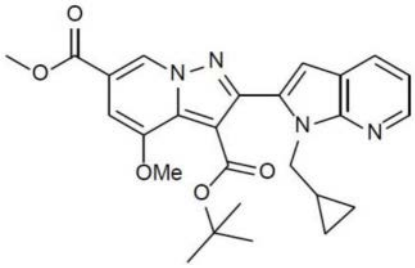
[1503] 实施例1

[1504] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1505] 

[1506] 中间体1A

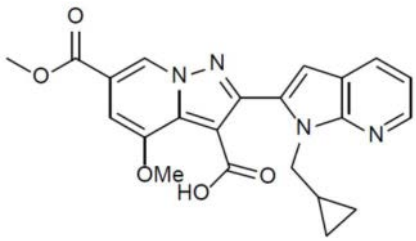
[1507] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-甲酯

[1508] 

[1509] 将1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓(中间体1,0.618g,3.37mmol)及K_2CO_3(0.933g,6.75mmol)添加至3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙炔酸叔丁酯(中间体2,1g,3.37mmol)于DMF(20ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用EtOAc(50ml)稀释,用水(3×50ml)及盐水(3×50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,且在减压下浓缩以获得粗产物。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用30%EtOAc/己烷洗脱)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(650mg,40%)。LC-MS m/z:477.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:8.92(d,J＝1.0Hz,1H),8.39(d,J＝4.8Hz,1H),7.98-7.93(m,1H),7.16-7.08(m,2H),6.82(s,1H),4.48(d,J＝7.0Hz,2H),4.04(s,3H),3.99(s,3H),1.43(m,9H),1.37-1.21(m,5H),0.38-0.25(m,4H)。

[1510] 中间体1B

[1511] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-6-(甲氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

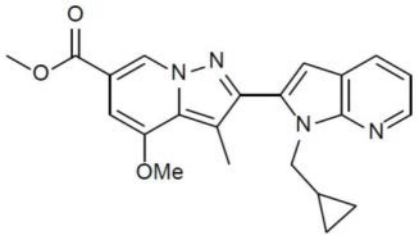
[1512] 

[1513] 将TFA(0.210ml,2.73mmol)添加至中间体1A(650mg,1.364mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,且浓缩以得到呈棕色固体状的标题化合物

(600mg,73%)。粗化合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:421.1[M+H]$^+$。

[1514] 中间体1C

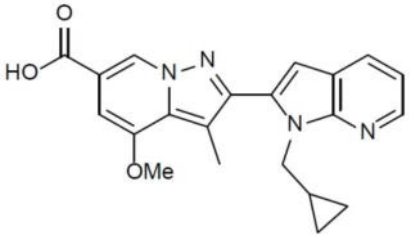
[1515] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[1516] 

[1517] 在0℃下将硼烷二甲基硫醚错合物(3.57ml,7.14mmol)添加至中间体1B(600mg,1.427mmol)于THF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,随后加热至65℃且搅拌5小时,在0℃下用甲醇(5ml)淬灭,且浓缩以得到呈棕色固体状的标题化合物(520mg,93%)。粗化合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:391.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:8.88-8.76(m,1H),8.44-8.27(m,1H),7.99-7.85(m,1H),7.13-6.90(m,1H),6.89-6.85(m,1H),6.76-6.69(m,1H),4.62-4.44(m,2H),4.07-3.96(m,6H),2.58(s,3H),1.05-0.78(m,1H),0.45-0.11(m,4H)。

[1518] 中间体1D

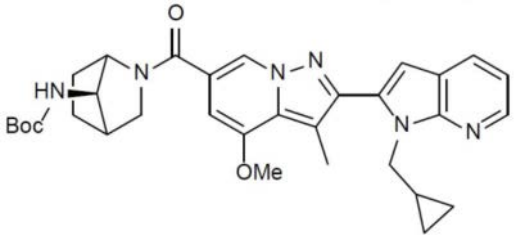
[1519] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1520] 

[1521] 将氢氧化锂(LiOH,153mg,6.40mmol)添加至中间体1C(500mg,1.281mmol)于THF(3ml)、甲醇(3ml)及水(3ml)的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,浓缩,且用1.5N HCl酸化粗残余物。过滤所获得的固体产物,且在真空下干燥,得到呈灰白色固体状的标题化合物(360mg,75%)。LC-MS m/z:377.1[M+H]$^+$。

[1522] 中间体1E

[1523] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1524] 

[1525] 将(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯(HATU,707mg,1.860mmol)及N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA,0.487ml,2.79mmol)添加

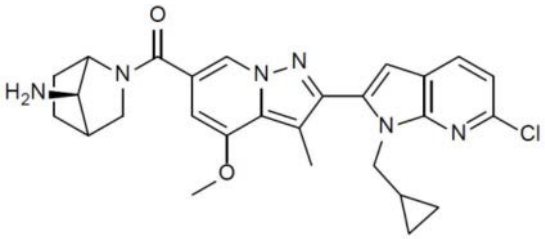
至中间体1D(350mg,0.930mmol)及((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]-庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(197mg,0.930mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌12小时,倒入至冰水(10ml)中,且所分离固体产物经过滤且在真空下干燥以获得粗产物,其使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用50%EtOAc/己烷洗脱)纯化以得到呈灰白色固体状的标题化合物(300mg,57%)。LC-MS m/z:571.2$[M+H]^+$。

[1526] 实施例1

[1527] 将TFA(0.364ml,4.73mmol)添加至中间体1E(270mg,0.473mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗化合物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化样本,得到标题化合物(76mg,34%)。LC-MS m/z:471.2$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.76分钟(方法E)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.55(s,0.5H),8.39(s,0.5H),8.31-8.33(m,1H),8.03-8.05(m,1H),7.14-7.17(m,1H),6.81(s,1H),6.59-6.65(m,1H),4.47(br,d,J=7.03Hz,2H),4.09(br,s,0.5H),3.94-4.04(m,3H),3.82(br s,0.5H),3.62-3.77(m,0.5H),3.03-3.29(m,3.5H),2.52-2.55(m,3H),2.13-2.32(m,2H),1.88-2.08(m,3H),1.58-1.70(m,1H),1.33-1.47(m,1H),1.09-1.19(m,1H),0.17-0.30(m,4H)。

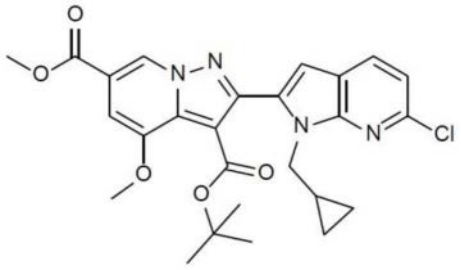
[1528] 实施例2

[1529] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1530] 

[1531] 中间体2A

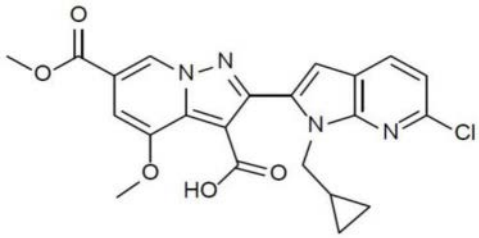
[1532] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-甲酯

[1533] 

[1534] 将1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓(中间体1,1.384g,7.56mmol)及K_2CO_3(2.089g,15.11mmol)添加至3-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙炔酸叔丁酯(中间体4,2.5g,7.56mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用EtOAc(50ml)稀释,用水(3×50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,且浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用30%EtOAc/己烷洗脱)纯化以得到呈黄色液体状的标题化合物(1.5g,39%)。LC-MS m/z:511.2$[M+H]^+$。

[1535] 中间体2B

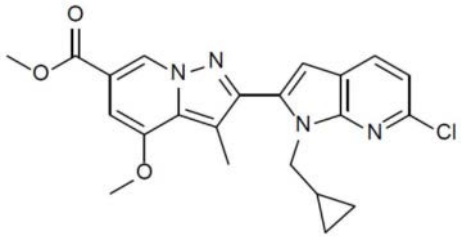
[1536] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-6-(甲氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

[1537] 

[1538] 将2,6-二甲基吡啶(0.684ml,5.87mmol)及三氟甲磺酸三甲基硅烷酯(0.530ml,2.94mmol)添加至中间体2A(1.5g,2.94mmol)于DCM(20ml)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,用DCM(30ml)稀释,用10% $NaHCO_3$溶液(3×50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,且浓缩以得到呈棕色固体状的标题化合物(1.5g,79%)。LC-MS m/z:455.1[M+H]$^+$。

[1539] 中间体2C

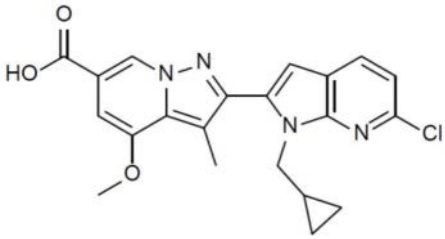
[1540] 甲基-2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

[1541] 

[1542] 在0℃下将硼烷二甲硫醚错合物(3.30ml,6.60mmol)添加至中间体2B(1g,2.198mmol)于THF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟,接着加热至65℃且搅拌5小时,用甲醇(5ml)淬灭,且浓缩反应内容物以得到呈灰白色固体状的标题化合物(200mg,22%)。粗化合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:425.1[M+H]$^+$。

[1543] 中间体2D

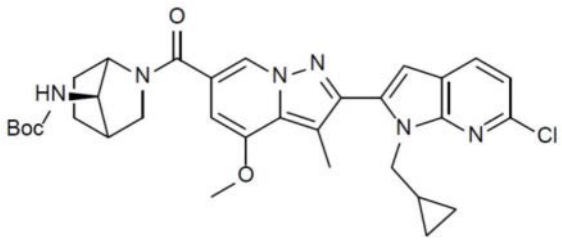
[1544] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1545] 

[1546] 将LiOH(141mg,5.88mmol)添加至中间体2C(500mg,1.177mmol)于THF(3ml)、甲醇(3ml)及水(3ml)的混合物中的搅拌溶液中,且将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在减压下浓缩反应混合物,且用1.5N HCl酸化所获得的残余物。所分离固体经过滤,且在真空下干燥,得到呈灰白色固体状的标题化合物(400mg,83%)。LC-MS m/z:411.1[M+H]$^+$。

[1547] 中间体2E

[1548] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1549] 

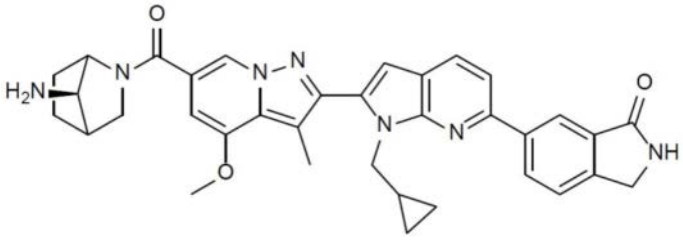
[1550] 将HATU(555mg,1.460mmol)及DIPEA(0.383ml,2.191mmol)添加至中间体2D(300mg,0.730mmol)及((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]-庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(155mg,0.730mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌12小时,倒入至冰水(10ml)中,由此获得的固体产物经过滤且在真空下干燥,得到标题化合物(400mg,91%)。LC-MS m/z:605.4$[M+H]^+$。

[1551] 实施例2

[1552] 将TFA(0.127ml,1.653mmol)添加至中间体2E(100mg,0.165mmol)于DCM(5ml)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化产物,得到标题化合物(12mg,14%)。LC-MS m/z:505.3$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.79分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.55(s,0.5H),8.39(s,0.5H),8.11(d,J=8.03Hz,1H),7.22(d,J=8.53Hz,1H),6.87(s,1H),6.60-6.66(m,1H),4.42(br,d,J=7.03Hz,2H),4.09(s,0.5H),3.99(s,3H),3.81(br,s,0.5H),3.48-61(m,2H),3.12-3.29(m,2H),3.06-3.25(m,2H),2.57-2.66(m,1H),2.53(br,s,3H),1.60-2.23(m,4H),1.39-1.41(m,1H),1.13-1.15(m,1H),0.31(br,d,J=8.03Hz,2H),0.20(br,d,J=4.02Hz,2H)。

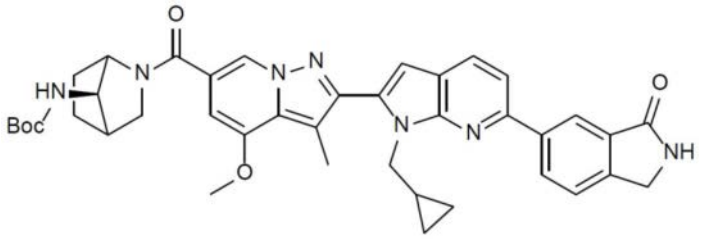
[1553] 实施例3

[1554] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1555] 

[1556] 中间体3A

[1557] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1558] 

[1559] 将$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(13.50mg,0.017mmol)添加至中间体2E(100mg,0.165mmol)、(3-氧代异吲哚啉-5-基)硼酸(43.9mg,0.248mmol)及K_2CO_3(68.5mg,0.496mmol)于二噁烷(5ml)及水(0.556ml)中的经脱气溶液中。将反应混合物加热至100℃且搅拌12小时,经由硅藻土床过滤,且浓缩滤液以得到粗产物,其使用制备型HPLC纯化以得到标题化合物(16mg,14%)。LC-MS m/z:702.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:8.60(s,1H),8.49-8.46(m,1H),8.28-8.20(m,1H),8.07-7.95(m,1H),7.73-7.64(m,1H),7.62-7.53(m,1H),6.78(s,1H),6.53(s,1H),6.20-6.10(m,1H),4.64-4.41(m,5H),4.01(s,3H),3.89-3.72(m,2H),3.33-3.18(m,1H),2.64-2.50(m,4H),1.95(br s,2H),1.41(s,9H),1.34-1.14(m,2H),0.38-0.25(m,4H)。

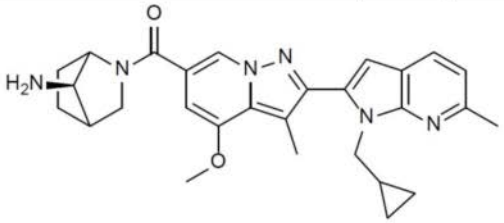
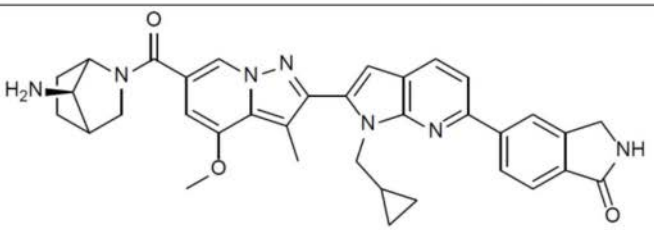
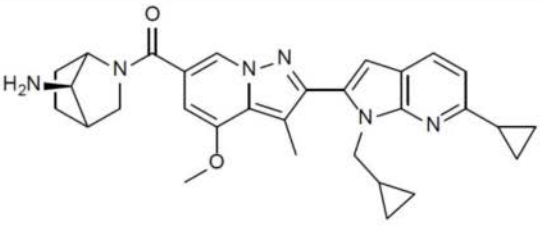
[1560] 实施例3

[1561] 将TFA(0.016ml,0.214mmol)添加至中间体3A(15mg,0.021mmol)于DCM(5ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌1小时,浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(7.42mg,57%)。LC-MS m/z:602.2$[M+H]^+$。HPLC保留时间:6.364分钟(方法C)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.70-8.57(m,1H),8.46-8.32(m,3H),8.18-8.08(m,1H),7.88-7.77(m,1H),7.72-7.58(m,1H),6.89-6.76(m,1H),6.66-6.52(m,1H),4.71-4.48(m,2H),4.47-4.35(m,2H),4.10-3.88(m,5H),3.87-3.42(m,1H),3.06-3.22(m,1H),2.54-2.41(m,3H),1.76-2.26(m,4H),1.48-1.31(m,1H),1.27-1.15(m,1H),0.44-0.20(m,4H)。

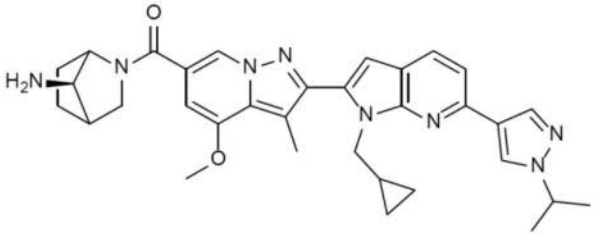
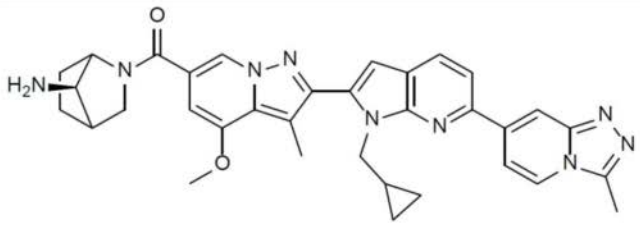
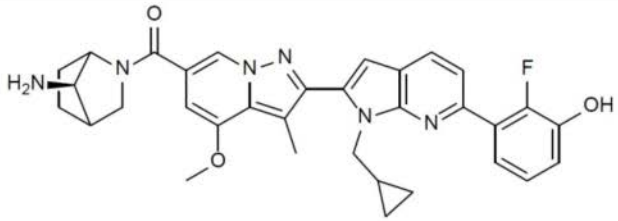
[1562] 遵循与实施例3的化合物类似的制备程序使用中间体2E与适当硼酸的铃木(Suzuki)偶合反应来制备表1中的实施例4至12的化合物。

[1563] 表1

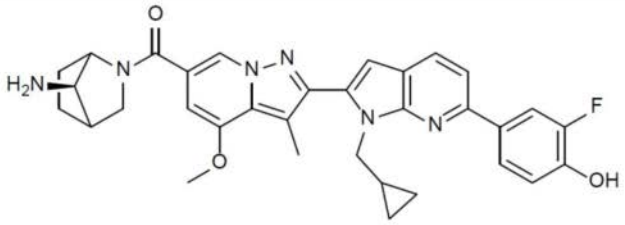
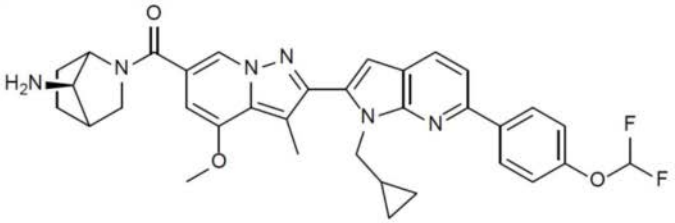
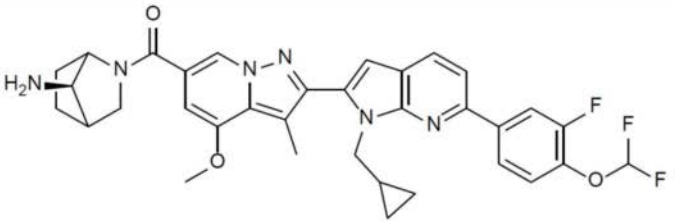
[1564]

实施例	结构， 名称， 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
4	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮。 分析资料：485.2, 4.452分钟(方法C)
5	 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]-庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮。 分析资料：602.2, 6.281分钟(方法C)
6	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基

[1565]

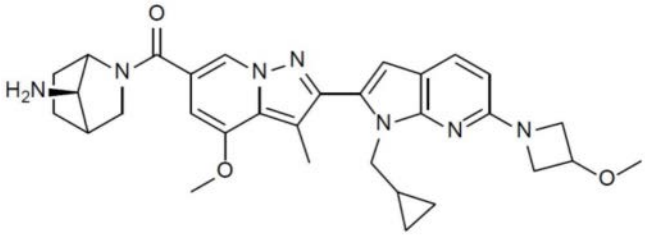
	甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：511.4, 7.977分钟(方法C)
7	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：579.4, 6.603分钟(方法C)
8	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮。 分析资料：602.3, 4.761分钟(方法C)
9	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：581.3, 7.259分钟(方法C)

[1566]

10	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮。 分析资料: 581.4, 4.619分钟(方法C)
11	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 613.2, 5.878分钟(方法C)
12	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮。 分析资料: 631.3, 2.417分钟(方法E)

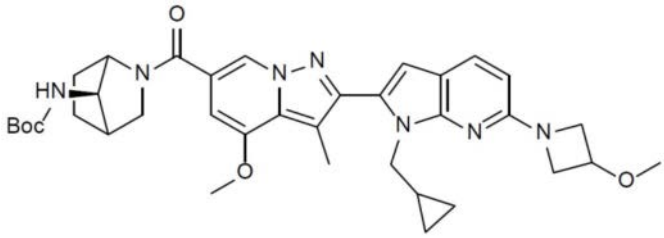
[1567] 实施例13

[1568] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1569] 

[1570] 中间体13A

[1571] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1572] 

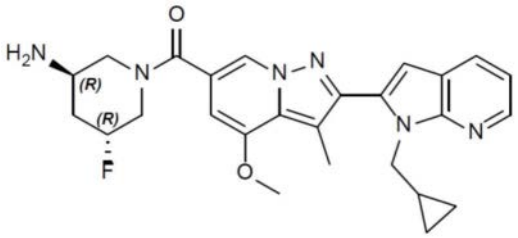
[1573] 将$Pd_2(dba)_3$(5.67mg,6.20μmol)及2-环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯(RUPHOS,15.42mg,0.033mmol)添加至中间体2E(100mg,0.165mmol)、3-甲氧基氮杂环丁烷(28.8mg,0.331mmol)及碳酸铯(162mg,0.496mmol)于二噁烷(5ml)中的经脱气溶液中。将反应混合物加热至85℃且搅拌12小时,过滤,且在减压下浓缩滤液以得到粗产物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:656.5$[M+H]^+$。

[1574] 实施例13

[1575] 将TFA(0.117ml,1.525mmol)添加至中间体13A(100mg,0.152mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,在减压下浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化样本,得到标题化合物(8.5mg,10%)。LC-MS m/z:556.4$[M+H]^+$。HPLC保留时间:7.703分钟(方法C)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.56-8.34(m,1H),7.78(d,J=8.5Hz,1H),6.62-6.57(m,2H),6.27(d,J=8.5Hz,1H),4.35(br,d,J=6.0Hz,4H),4.27-4.13(m,2H),3.98(s,6H),3.84-3.58(m,5H),3.293.06(m,1H),2.67-2.57(m,3H),2.20-1.40(m,5H),1.24-1.12(m,1H),0.32-0.22(m,4H)。

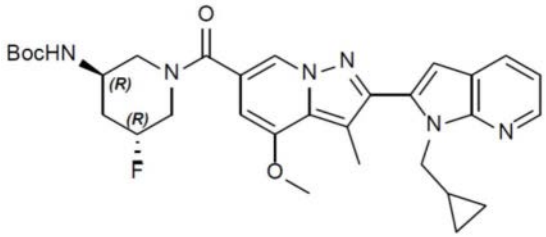
[1576] 实施例14

[1577] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1578] 

[1579] 中间体14A

[1580] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1581] 

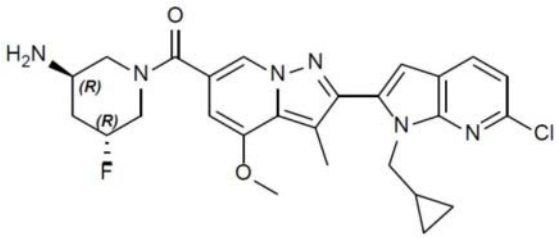
[1582] 遵循与中间体2E类似的制备程序制备中间体14A(20mg,52%)。LC-MS m/z:577.1 $[M+H]^+$。

[1583] 实施例14

[1584] 在室温下将TFA(0.027ml,0.347mmol)添加至中间体14A(20mg,0.035mmol)于DCM(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,在减压下浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(6mg,36%)。LC-MS m/z:477.1$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.374分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.39(s,1H),8.32(dd,J=1.5,4.6Hz,1H),8.04(dd,J=1.7,7.8Hz,1H),7.16(dd,J=4.6,7.8Hz,1H),6.81(s,1H),6.56(s,1H),4.89(br,s,1H),4.47(d,J=7.1Hz,2H),3.98(s,4H),3.03-2.98(m,2H),2.55(s,3H),2.21-2.11(m,1H),1.35-1.09,(m,3H),0.32-0.14(m,4H)。

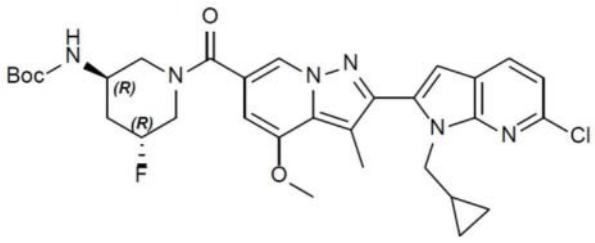
[1585] 实施例15

[1586] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1587] 

[1588] 中间体15A

[1589] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1590] 

[1591] 将HATU(1296mg,3.41mmol)及DIPEA(0.893ml,5.11mmol)添加至中间体2D(700mg,1.704mmol)及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(372mg,1.704mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌12小时,倒入至冰水(40ml)中,且所获得的固体经过滤,在真空下干燥以得到呈灰白色固体状的标题化合物(1g,67%)。LC-MS m/z:611.4$[M+H]^+$。

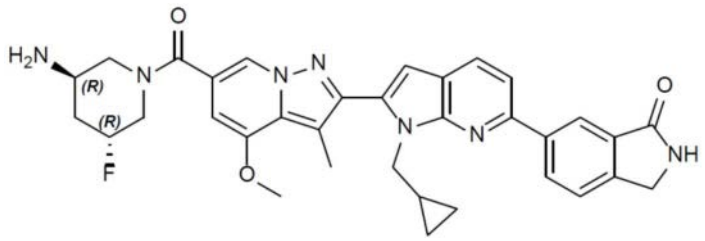
[1592] 实施例15

[1593] 将TFA(0.252ml,3.27mmol)添加至中间体15A(200mg,0.327mmol)于DCM(5ml)中的

搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(21mg,12%)。LC-MS m/z:608.4[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.054分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.38(s,1H),8.10(d,J=8.07Hz,1H),7.22(d,J=8.07Hz,1H),6.87(s,1H),6.56(s,1H),4.96-4.78(m,1H),4.41(d,J=7.09Hz,3H),3.98(s,4H),2.97(br,s,2H),2.52-2.55(m,3H),2.14(br,s,1H),1.41-1.60(m,1H),1.12-1.20(m,1H),0.27-0.34(m,2H),0.20-0.26(m,2H)。

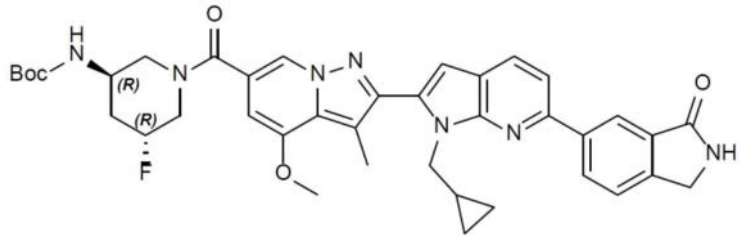
[1594] 实施例16

[1595] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1596] 

[1597] 中间体16A

[1598] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1599] 

[1600] 将$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2(9.35mg,0.011mmol)添加至中间体15A(70mg,0.115mmol)、(3-氧代异吲哚啉-5-基)硼酸(30.4mg,0.172mmol)及K_2CO_3(47.5mg,0.344mmol)于二噁烷(5ml)及水(0.556ml)中的经脱气溶液中。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,过滤,且在减压下浓缩滤液以得到粗产物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:708.5[M+H]$^+$。

[1601] 实施例16

[1602] 将TFA(0.076ml,0.989mmol)添加至中间体16A(70mg,0.099mmol)于DCM(5ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌1小时,在减压下浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(12mg,19%)。LC-MS m/z:608.4[M+H]$^+$。HPLC保留时间:6.559分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.65(s,1H),8.48-8.41(m,3H),8.16(d,J=8.4Hz,1H),8.10-7.98(m,1H),7.99(brs,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.59(s,1H),5.08-4.55(m,1H),4.59(d,J=6.8Hz,3H),4.46(s,3H),4.00(s,3H),3.20(br d,J=10.5Hz,1H),2.57-2.53(m,3H),2.49-2.27(m,2H),1.78-1.58(m,1H),1.34-1.11(m,2H),0.34-0.26(m,4H)。

[1603] 遵循与实施例16的化合物类似的制备程序使用中间体15A及适当硼酸来制备表2

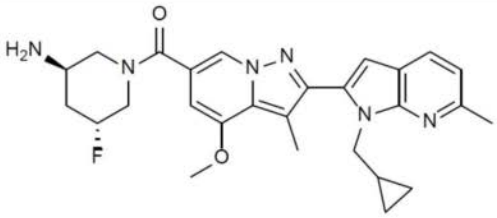
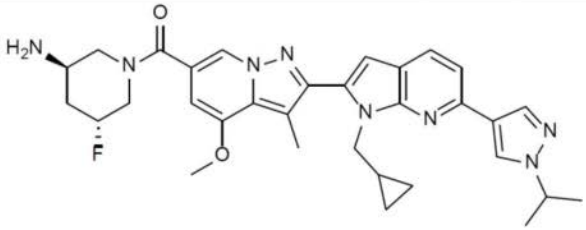
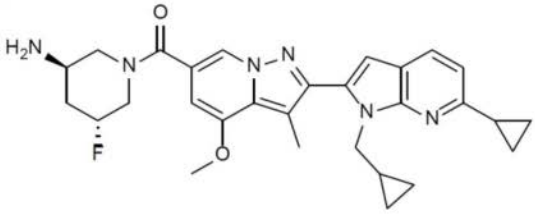
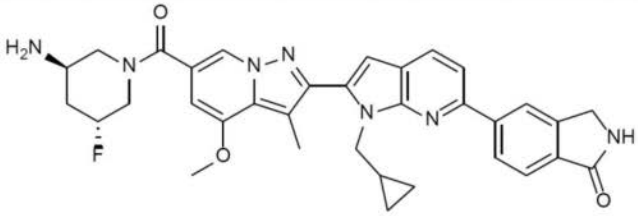
中的实施例17至21的化合物。

[1604] 表2

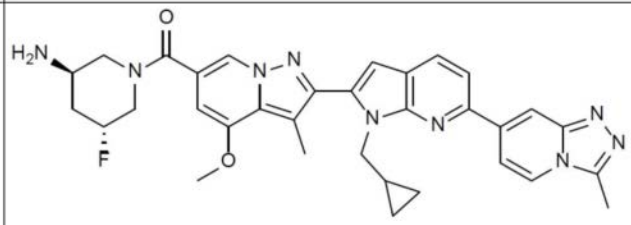
[1605]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)

[1606]

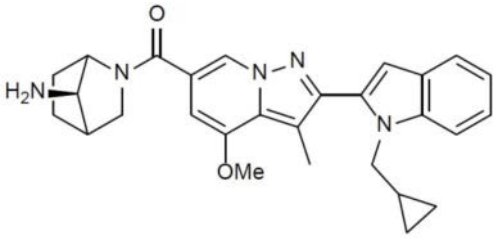
17	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-甲酮。 分析资料: 491.4, 4.563分钟(方法C)
18	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 585.5, 7.566分钟(方法C)
19	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 585.5, 7.566分钟(方法C)
20	 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)

[1607]

	异吲哚啉-1-酮 分析资料: 608.3, 5.958分钟(方法C)
21	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 608.4, 5.179分钟(方法C)

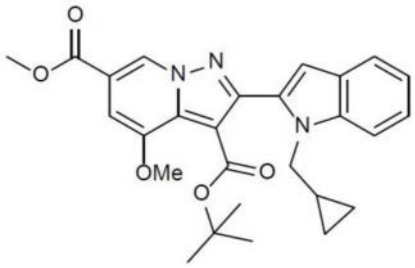
[1608] 实施例22

[1609] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1610] 

[1611] 中间体22A

[1612] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-甲酯

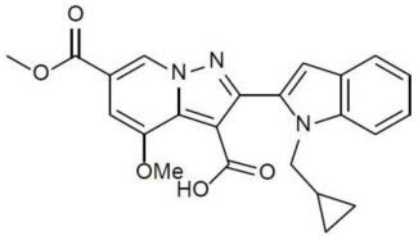
[1613] 

[1614] 将叔丁基-3-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)丙炔酸酯(1g,3.39mmol)及K_2CO_3(0.468g,3.39mmol)添加至1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基-羰基)吡啶-1-鎓(中间体1,0.620g,3.39mmol)于DMF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌48小时,用水(100ml)淬灭,且用EtOAc(2×100ml)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(EtOAc/己烷)纯化。在10-20% EtOAc/己烷下分离产物,收集所需洗脱份,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(480mg,30%)。LC-MS m/z:476.2$[M+H]^+$。

[1615] 中间体22B

[1616] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-6-(甲氧基羰基)吡唑并[1,5-a]

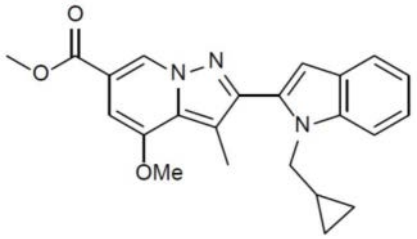
吡啶-3-甲酸

[1617] 

[1618] 将甲酸(0.028ml,0.736mmol)添加至中间体22A(350mg,0.736mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌4小时,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,且用DCM(2×100ml)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗标题化合物(150mg,49%)LC-MS m/z:420.2$[M+H]^+$。

[1619] 中间体22C

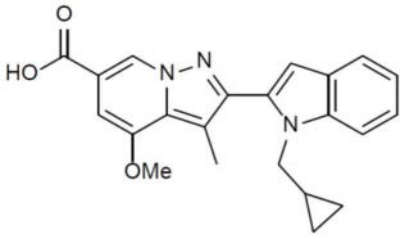
[1620] 甲基-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

[1621] 

[1622] 将硼烷二甲基硫醚错合物(0.834ml,1.669mmol)添加至中间体22B(350mg,0.834mmol)于THF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌5小时,冷却至室温,用甲醇淬灭且在减压下浓缩以得到粗产物,其使用硅胶柱(EtOAc/己烷(10-20%))纯化以得到标题化合物(100mg,31%)LC-MS/z:390.2$[M+H]^+$。

[1623] 中间体22D

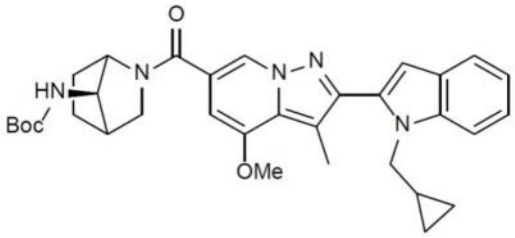
[1624] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1625] 

[1626] 将LiOH(9.39mg,0.392mmol)添加至中间体22C(100mg,0.131mmol)于THF(6ml)及水(6ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下浓缩以蒸发THF,且用1N HCl酸化。所分离固体产物经过滤且在真空下干燥,得到标题化合物(80mg,163%);LC-MS m/z:376.2$[M+H]^+$。

[1627] 中间体22E

[1628] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1629] 

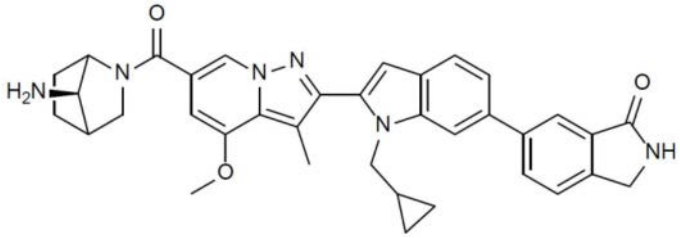
[1630] 在0℃下将HATU(161mg,0.424mmol)、DIPEA(0.185ml,1.060mmol)及((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.424mmol)添加至中间体22D(260mg,0.353mmol)于DMF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用水(100ml)淬灭,且用EtOAc(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以得到粗产物(100mg,49%)。LC-MS m/z:570.3[M+H]$^+$。

[1631] 实施例22

[1632] 将TFA(0.022ml,0.281mmol)添加至中间体24E(80mg,0.140mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下完全蒸发,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(13.4mg,20%)。LC-MS m/z:470.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.0分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.63-8.40(m,1H),8.32-8.01(m,1H),7.62(t,J=7.3Hz,2H),7.33-6.93(m,2H),6.76(s,1H),6.67-6.50(m,1H),4.58-4.25(m,3H),4.08-3.96(m,3H),3.90(s,1H),3.87-3.80(m,1H),3.67-3.54(m,2H),3.30-3.14(m,1H),2.97-2.60(m,2H),2.05-1.58(m,2H),1.29-1.13(m,2H),1.13-1.03(m,1H),0.34-0.21(m,2H),0.12(q,J=4.8Hz,2H)。

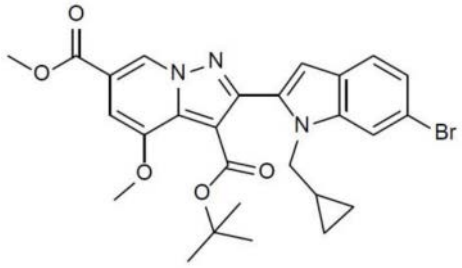
[1633] 实施例23

[1634] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1635] 

[1636] 中间体23A

[1637] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-甲酯

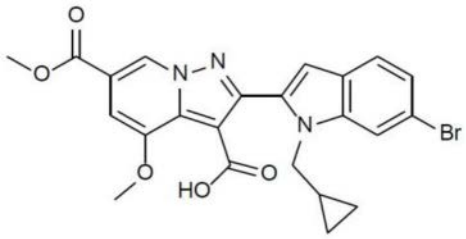
[1638] 

[1639] 将3-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)丙炔酸叔丁酯(中间体6,5.5g,14.69mmol)及K_2CO_3(6.09g,44.1mmol)添加至1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓

2,4-二硝基酚盐(中间体1,8.07g,22.04mmol)于DMF(50ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌隔夜,于约45℃下在真空下经1小时的时段浓缩,用EtOAc稀释,且经由硅藻土床过滤滤液进一步用水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在真空下浓缩有机层以获得粗化合物,其使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用30% EtOAc/己烷洗脱)纯化以得到标题化合物(5.3g,65%)。LC-MS m/z:500.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.04-8.91(m,1H),8.56-7.96-7.84(m,1H),7.63-7.53(m,1H),7.30-7.06(m,2H),6.80-6.70(m,1H),4.44-4.30(m,2H),3.96-3.86(m,6H),1.43-1.36(m,8H),1.12-1.02(m,1H),0.34-0.24(m,2H),0.18-0.12(m,2H)。

[1640] 中间体23B

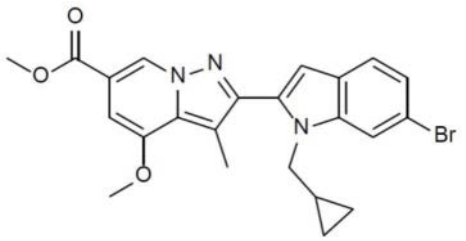
[1641] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-6-(甲氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

[1642] 

[1643] 将2,6-二甲基吡啶(8.91ml,76mmol)添加至中间体23A(5.3g,9.56mmol)于DCM(50ml)中的搅拌溶液中,随后在0-5℃下添加三氟甲磺酸三甲基硅烷酯(6.91ml,38.2mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌2小时,用10% $NaHCO_3$溶液淬灭,搅拌10分钟,且用EtOAc(50ml)稀释。分离有机层,且用EtOAc(3×25ml)萃取水层。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,且在室温下于真空下浓缩,以获得呈淡黄色糊浆状的标题化合物(5.5g,102%)。LC-MS m/z:500[M+H]$^+$。

[1644] 中间体23C

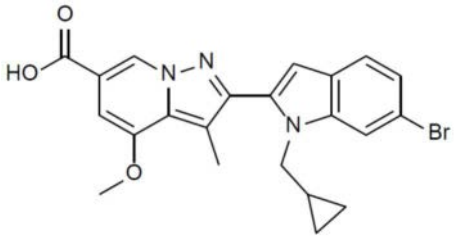
[1645] 甲基-2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

[1646] 

[1647] 在0℃下将硼烷甲基硫醚错合物(2.52ml,26.6mmol)添加至中间体23B(5.3g,10.64mmol)于THF(50ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,缓慢地加热至50℃且搅拌4小时,随后在室温下搅拌12小时。将反应混合物冷却至0℃,通过小心地添加甲醇来淬灭,且在真空下浓缩以获得粗残余物。用水(3×25ml)湿磨粗产物,且使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用0至50% EtOAc/己烷洗脱)纯化黏稠灰白色残余物,得到标题化合物(1.1g,22%)。LC-MS m/z:470.1[M+H]$^+$。

[1648] 中间体23D

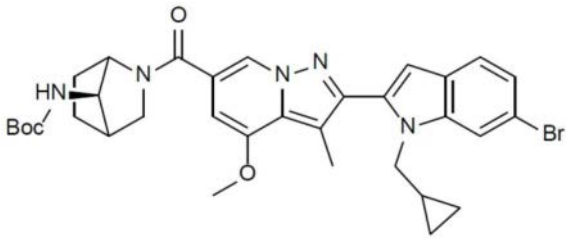
[1649] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1650] 

[1651] 将于水(5ml)中的LiOH(0.169g,7.05mmol)添加至中间体23C(1.1g,2.349mmol)于甲醇(20ml)及THF(5ml)的混合物中的搅拌悬浮液中。将反应混合物搅拌4小时,在真空下浓缩以获得粗盐,其使用1.5N HCl来中和。所获得的固体经过滤且在真空下干燥,得到呈灰白色固体状的标题化合物(930mg,87%)。LC-MS m/z:455[M+H]$^+$。

[1652] 中间体23E

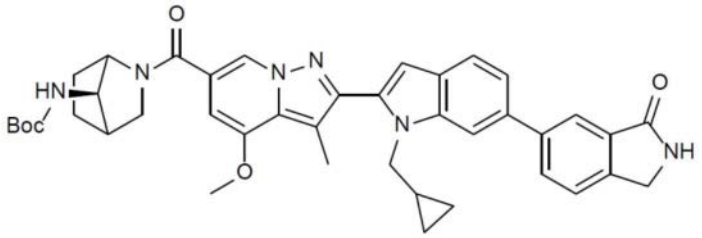
[1653] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1654] 

[1655] 将HATU(250mg,0.658mmol)、DIPEA(0.265ml,1.519mmol)及((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(107mg,0.506mmol)相继添加至中间体23D(230mg,0.506mmol)于DMF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,冷却,且用冰冷的水处理并搅拌10分钟。所获得的固体经过滤且在真空中干燥,得到呈灰白色固体状的标题化合物(300mg,91%)。LC-MS m/z:650.3[M+H]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.59-8.50(m,1H),8.42-8.31(m,1H),7.89(s,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),7.14-7.01(m,1H),6.80(s,1H),6.68-6.60(m,1H),4.40(br,d,J=6.4Hz,2H),4.25-4.12(m,1H),4.00(br,s,3H),3.84-3.64(m,1H),3.58-3.43(m,1H),3.21-2.86(m,2H),2.44(br,s,3H),2.33(br,s,1H),2.08-1.74(m,3H),1.35(br,s,10H),0.29(br d,J=7.6Hz,2H),0.11(br,s,2H)。

[1656] 中间体23F

[1657] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1658] 

[1659] 在8ml化学玻璃小瓶中将K_2CO_3(29.8mg,0.216mmol)及$PdCl_2$(dppf)(7.90mg,10.79μmol)添加至中间体23E(70mg,0.108mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)

异吲哚啉-1-酮(28.0mg,0.108mmol)于二噁烷(3ml)中的溶液中。反应混合物经使用氩气脱气,加热至85℃且搅拌8小时,过滤且在真空下浓缩以得到粗产物,其使用制备型HPLC纯化以获得呈白色固体状的标题化合物(40mg,53%)。LC-MS保留时间:0.94分钟。LC-MS m/z:701.5[M+H]$^+$。

[1660] 实施例23

[1661] 将TFA(0.1ml,1.298mmol)添加至中间体23F(40mg,0.057mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌2小时,在真空下浓缩,所获得的残余物经用28%氨溶液处理且备用30分钟。倾析水层,且将留在烧瓶中的固体在真空下干燥。使用RP-HPLC进一步纯化粗产物,得到标题化合物(25mg,0.040mmol,70%),将其冷冻干燥以得到白色固体。LC-MS m/z:601.4[M+H]$^+$。HPLC保留时间:6.958分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.63-8.48(m,1H),8.78-8.43(m,1H),8.43-8.35(m,1H),8.05-7.94(m,3H),7.80-7.65(m,2H),7.50-7.40(m,1H),6.85-6.75(m,1H),6.68-6.57(m,1H),4.56-4.46(m,2H),4.46-4.40(m,2H),4.24-4.18(m,1H),4.03-3.85(m,3H),3.82-3.46(m,1H),3.15-3.06(m,1H),2.53(s,3H),2.30-2.20(m,1H),2.10-1.78(m,4H),1.52-1.37(m,1H),1.19-1.10(m,1H),0.36-0.26(m,2H),0.19-0.13(m,2H)。

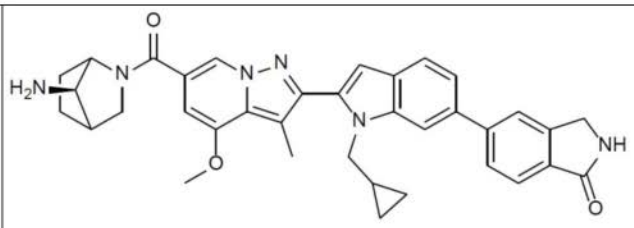
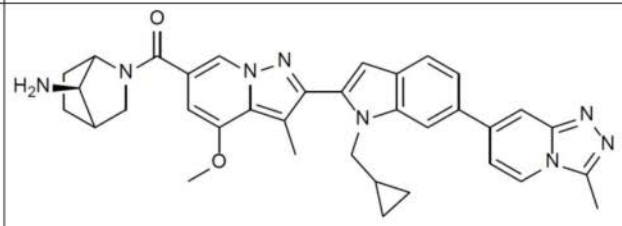
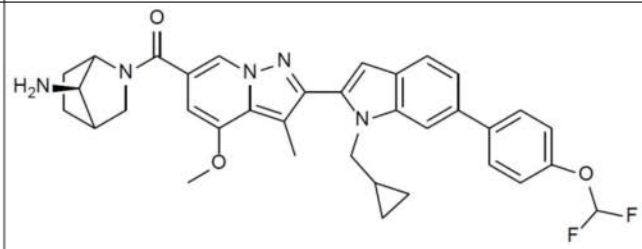
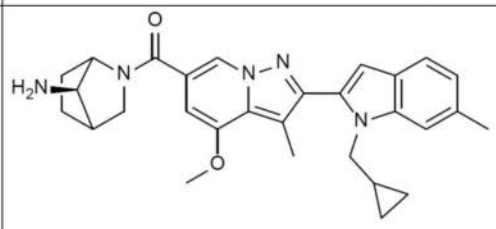
[1662] 遵循与实施例23的化合物类似的制备程序使用中间体23E与适当硼酸的铃木偶合来制备表3中的实施例24至28的化合物。

[1663] 表3

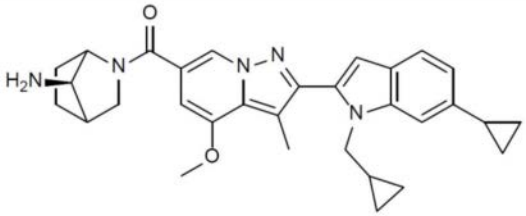
[1664]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)

[1665]

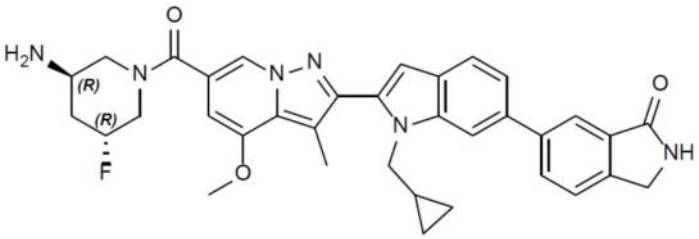
24	 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：601.4, 6.779分钟(方法C)
25	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：601.4, 5.325分钟(方法C)
26	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：612.4, 5.954分钟(方法C)
27	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1666]

	分析资料：484.3,5.698分钟(方法C)
28	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：511.3,4.777分钟(方法C)

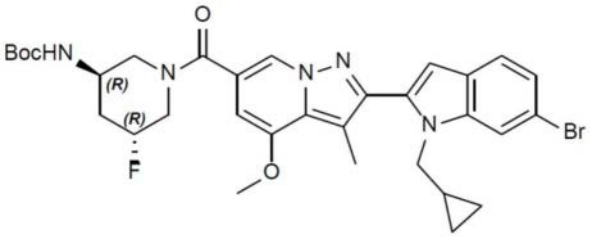
[1667] 实施例29

[1668] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1669] 

[1670] 中间体29A

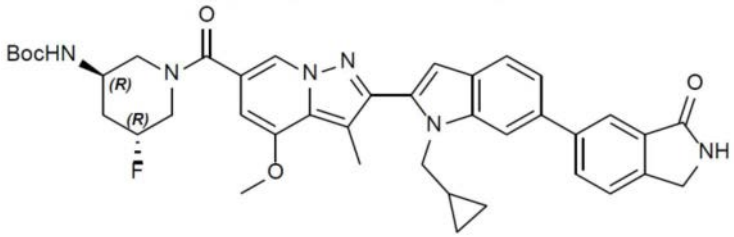
[1671] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1672] 

[1673] 将HATU(1742mg,4.58mmol)继之以DIPEA(2.401ml,13.74mmol)添加至中间体23D(2081mg,4.58mmol)及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1000mg,4.58mmol)于DMF(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌隔夜,冷却至0℃,且添加冰冷的水。所获得的固体经过滤,用水洗涤,且使用硅胶柱(0-1％甲醇/氯仿)纯化,得到呈灰白色固体状的标题化合物(1.4g,47％)。LC-MS m/z:655.4$[M+H]^+$。

[1674] 中间体29B

[1675] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1676] 

[1677] 将K_2CO_3(29.6mg,0.214mmol)及$PdCl_2$(dppf)(7.82mg,10.69μmol)添加至中间体29A(70mg,0.107mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(27.7mg,0.107mmol)于二噁烷(3ml)中的溶液中。反应混合物经使用氩气脱气,加热至85℃且搅拌8小时,过滤,且在真空下浓缩滤液以获得粗化合物,其使用制备型HPLC纯化以得到呈白色固体状的标题化合物(40mg,53%)。LC-MS m/z:707.5$[M+H]^+$。

[1678] 实施例29

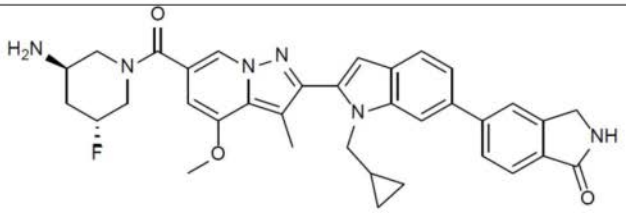
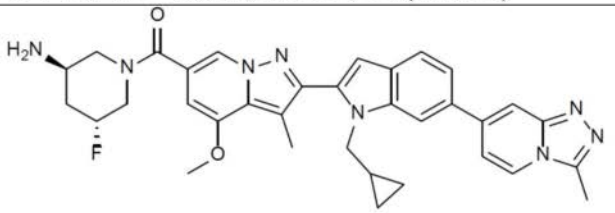
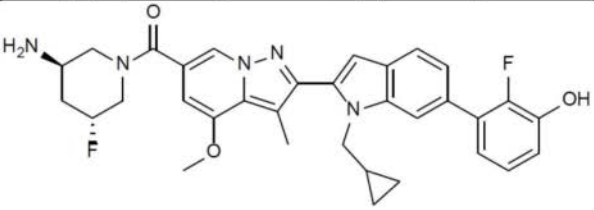
[1679] 将TFA(0.1ml,1.298mmol)添加至中间体29B(40mg,0.057mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌2小时,在真空下浓缩,所获得的粗化合物经用28%氨溶液处理且备用30分钟。倾析水层,且将留在烧瓶中的固体在真空下干燥。使用RP-HPLC进一步纯化产物,得到标题化合物(18mg,51%),将其冷冻干燥以得到白色固体。LC-MS m/z:607.4$[M+H]^+$。HPLC保留时间:7.167分钟(方法C)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.54(s,1H),8.38(s,1H),7.98(d,J=5.5Hz,2H),7.89(d,J=7.5Hz,1H),7.78-7.65(m,2H),7.49(d,J=8.3Hz,1H),6.81(s,1H),6.56(s,1H),5.02-4.92(m,1H),4.55-4.41(m,5H),4.00(s,4H),3.50-3.36(m,1H),3.28-3.05(m,1H),2.47-2.35(m,3H),1.92-1.89(m,1H),1.69(br d,J=1.0Hz,1H),1.24-1.20(m,1H),0.40-0.29(m,2H),0.21-0.11(m,2H)。

[1680] 遵循与实施例29的化合物类似的制备程序通过中间体29A与适当硼酸的铃木偶合来制备表4中的实施例30至32的化合物。

[1681] 表4

[1682]

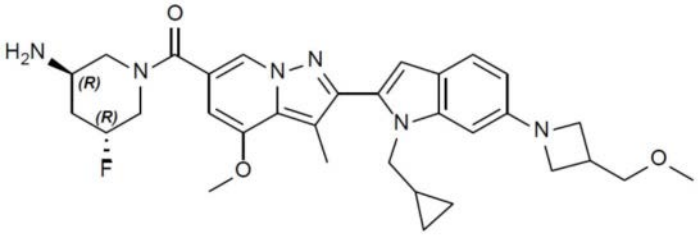
实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z $[M+H]^+$; HPLC保留时间(HPLC方法1)

30	 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料: 607.2, 6.951分钟(方法C)
31	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 674, 5.471分钟(方法C)
32	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 586.4, 1.964分钟(方法E)

[1683]

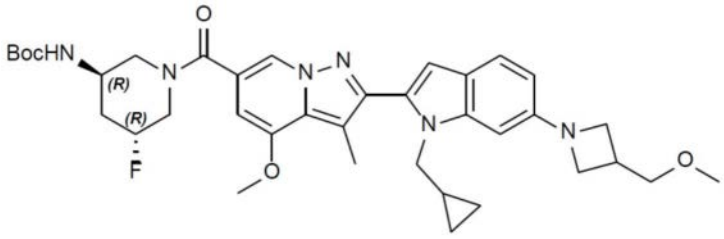
[1684] 实施例33

[1685] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-(甲氧基甲基)-氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1686] 

[1687] 中间体33A

[1688] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1689] 

[1690] 在8ml化学玻璃小瓶中将$Pd_2(dba)_3$(12mg,0.013mmol)、Cs_2CO_3(100mg,0.307mmol)及RUPHOS(13mg,0.028mmol)添加至中间体29A(65mg,0.099mmol)及3-(甲氧基甲基)-氮杂环丁烷(10.04mg,0.099mmol)于二噁烷(3ml)中的溶液中。反应混合物经使用氩气脱气,加热至110℃且搅拌14小时,过滤且在真空下浓缩以得到粗化合物(70mg,104%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:675.5$[M+H]^+$。

[1691] 实施例33

[1692] 将TFA(0.3ml,3.89mmol)添加至中间体33A(70mg,0.104mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌2小时,在真空下浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化产物,得到标题化合物(13mg,22%)。LC-MS m/z:575$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.963分钟(方法E)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.27(d,J=1.0Hz,1H),7.46(d,J=8.5Hz,1H),6.59(s,1H),6.55(s,2H),6.45(dd,J=2.0,8.5Hz,1H),5.01 -4.96(m,1H),4.27(d,J=6.5Hz,2H),4.09-3.96(m,6H),3.72-3.64(m,4H),3.51-3.35(m,1H),3.31-3.14(m,2H),3.06-2.88(m,1H),2.88-2.68(m,1H),2.53(s,3H),2.45-2.19(m,1H),1.75-1.54(m,1H),1.42-1.23(m,1H),1.19-0.99(m,1H),0.35-0.28(m,2H),0.13 -0.01(m,2H)。

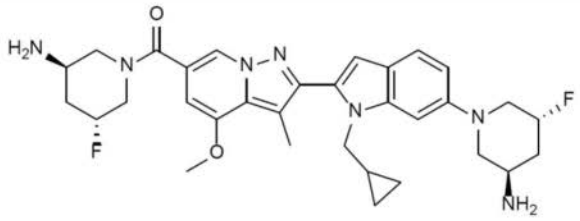
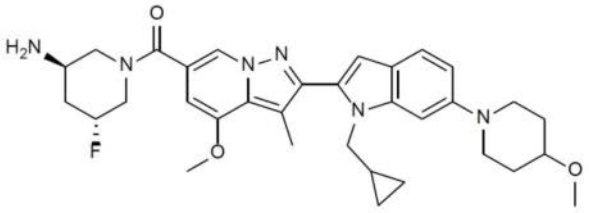
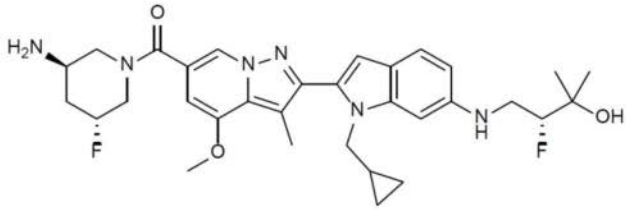
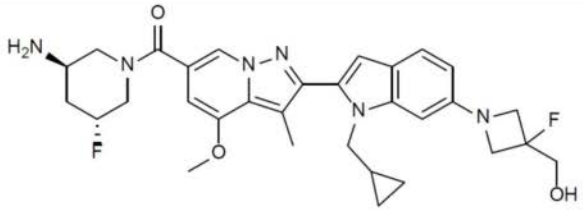
[1693] 遵循与实施例33的化合物类似的制备程序通过中间体29A与适当胺的巴哈法(Buchwald)偶合来制备表5中的实施例34至37的化合物。

[1694] 表5

[1695]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z $[M+H]^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)

[1696]

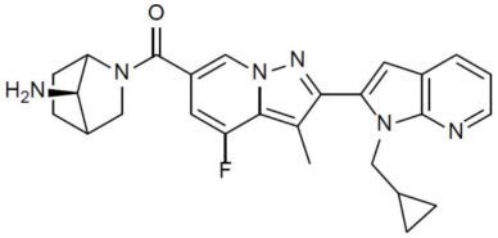
34	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：592.4, 1.216分钟(方法E)
35	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：589.4, 1.970分钟(方法E)
36	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(((R)-2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：595.4, 1.712分钟(方法E)
37	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡

[1697]

	唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：579.4, 1.428分钟(方法F)

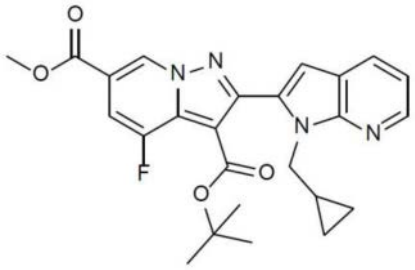
[1698] 实施例38

[1699] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1700] 

[1701] 中间体38A

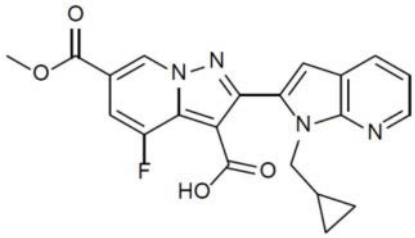
[1702] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-甲酯

[1703] 

[1704] 遵循与中间体1A类似的制备程序且使用1-氨基-3-氟-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸酯(中间体9)及3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙炔酸叔丁酯(中间体2)来制备呈淡黄色固体状的中间体38A(200mg,43%)。LC-MS m/z:465.1[M+H]$^+$。

[1705] 中间体38B

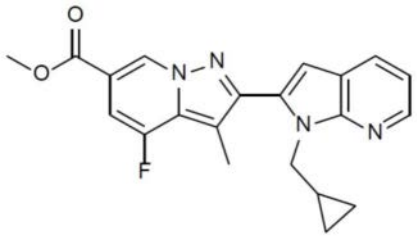
[1706] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-6-(甲氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

[1707] 

[1708] 遵循与中间体1B类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体38B(170mg,56%)。LC-MS m/z:409.2[M+H]$^+$。

[1709] 中间体38C

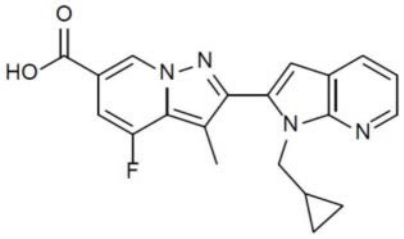
[1710] 甲基-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

[1711] 

[1712] 遵循与中间体1C类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体38C(142mg,90%)。LC-MS m/z:379.2[M+H]$^+$。

[1713] 中间体38D

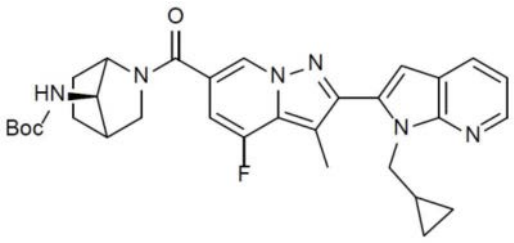
[1714] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1715] 

[1716] 遵循与中间体类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体38D(125mg,93%)。LC-MS m/z:365.2[M+H]$^+$。

[1717] 中间体38E

[1718] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1719] 

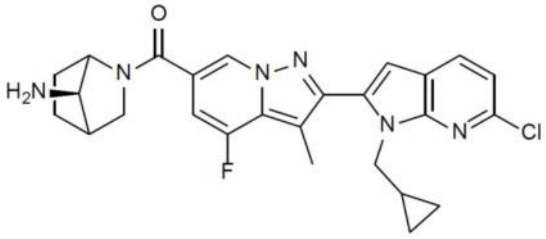
[1720] 遵循与中间体1E类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体38E(60mg,66%)。LC-MS m/z:559.3[M+H]$^+$。

[1721] 实施例38

[1722] 遵循与实施例1的化合物类似的制备程序来制备实施例38的化合物(8.07mg,19%)。LC-MS m/z:459.3[M+H]$^+$。HPLC保留时间:5.349分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.87-8.72(m,1H),8.34(dd,J=4.52,1.51Hz,1H),8.07(dd,J=7.78,1.76Hz,1H),7.13-7.19(m,2H),6.88(s,1H),4.50(br,d,J=6.53Hz,2H),4.08-3.81(m,1H),3.75-3.45(m,2H),3.10-3.29(m,3H),2.53(s,3H),2.09-2.32(m,2H),1.96(br,s,3H),1.87-1.65(m,1H),1.36-1.46(m,1H),1.24(s,1H),0.21-0.45(m,4H)。

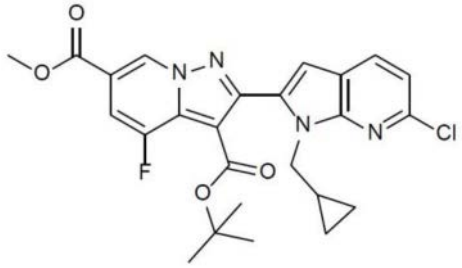
[1723] 实施例39

[1724] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1725] 

[1726] 中间体39A

[1727] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-甲酯：

[1728] 

[1729] 遵循与中间体2A类似的制备程序来制备呈黄色固体状的中间体39A(1.5g,33％)。LC-MS m/z:499.1[M+H]$^+$。

[1730] 中间体39B

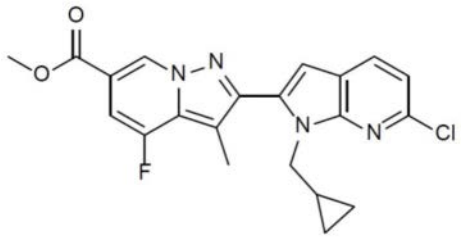
[1731] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-6-(甲氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸：

[1732] 

[1733] 遵循与中间体2B类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体39B(1.3g,98％)。LC-MS m/z:443.1[M+H]$^+$。

[1734] 中间体39C

[1735] 甲基-2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯：

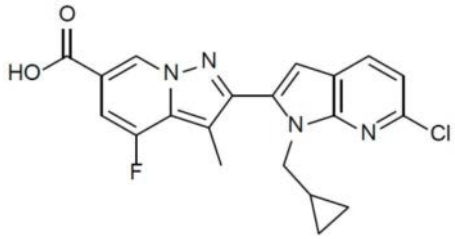
[1736] 

[1737] 遵循与中间体2C类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体39B(1.21g,50％)。LC-MS m/z:413.2[M+H]$^+$。

[1738] 中间体39D

[1739] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并

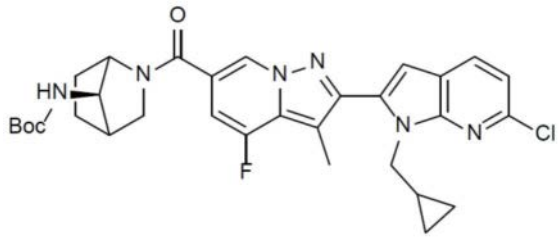
[1,5-a]吡啶-6-甲酸：

[1740] 

[1741] 遵循与中间体2D类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体39D(1.2g,67％)。LC-MS m/z:399.2[M+H]$^+$。

[1742] 中间体39E

[1743] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯：

[1744] 

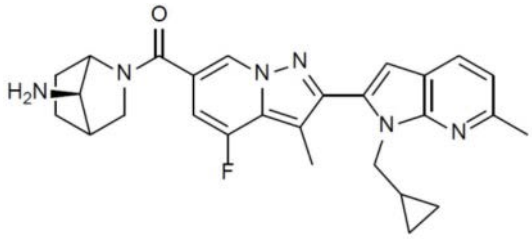
[1745] 遵循与中间体2E类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体39E(700mg,78％)。LC-MS m/z:593.3[M+H]$^+$。

[1746] 实施例39

[1747] 遵循与实施例2的化合物类似的制备程序来制备实施例39的化合物(7.2mg,8％)。LC-MS m/z:493.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.105分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm:8.95-8.71(m,1H),8.13(d,J＝8.3Hz,1H),7.29-7.11(m,2H),6.95(s,1H),4.56-4.18(m,2.5H),4.28-4.21(s,0.5H),3.84-3.75(m,0.5H),3.57(br s,1.5H),3.19(br d,J＝10.8Hz,0.5H),2.69-2.58(m,1.5H),2.03-1.81(m,3H),1.69-1.58(m,1H),1.28 -1.10(m,2H),0.40-0.14(m,4H)。

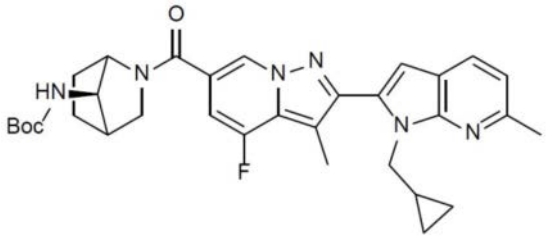
[1748] 实施例40

[1749] 3((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮：

[1750] 

[1751] 中间体40A

[1752] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯：

[1753] 

[1754] 将$PdCl_2$(dppf).DCM错合物(13.77mg,0.017mmol)添加至中间体39E(100mg,0.169mmol)、三甲基环三硼氧烷(trimethylboroxine)(31.7mg,0.253mmol)及K_2CO_3(69.9mg,0.506mmol)于二噁烷(5ml)及水(0.556ml)中的经脱气及搅拌溶液中。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,过滤且在减压下浓缩以得到粗化合物。粗化合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:573.3$[M+H]^+$。

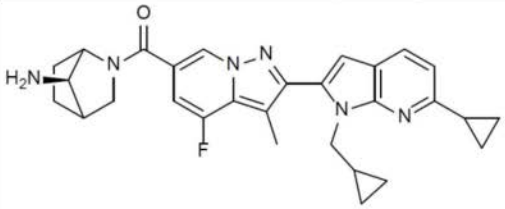
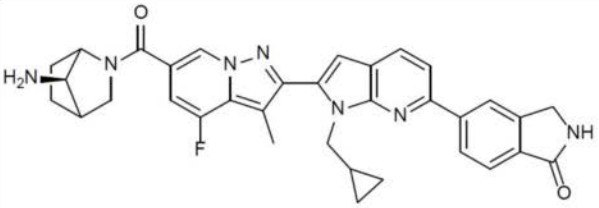
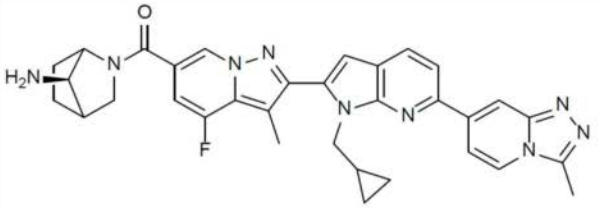
[1755] 实施例40

[1756] 遵循与实施例3类似的制备程序来制备实施例40的化合物,以获得呈棕色固体状的标题化合物(15mg,18%)。LC-MS m/z:473.2$[M+H]^+$。HPLC保留时间:4.76分钟(方法C)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.90-8.77(m,1H),8.04-7.93(m,1H),7.23(s,1H),7.08-7.04(m,2H),6.96-6.81(m,1H),4.63-4.47(m,2.5H),4.27(brs,0.5H),3.80(brs,1H),3.58(brs,2H),2.62(s,3H),2.53(s,3H),2.02-1.85(m,2H),1.70-1.66(m,1H),1.28-1.02(m,3H),0.41-0.19(m,4H)。

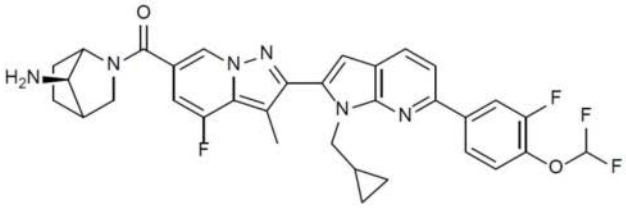
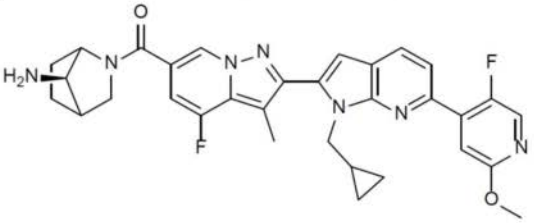
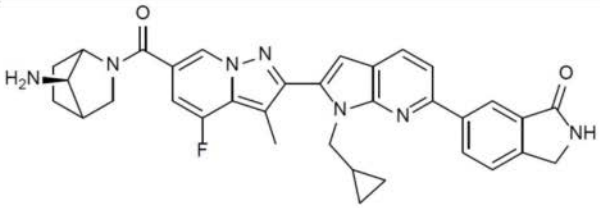
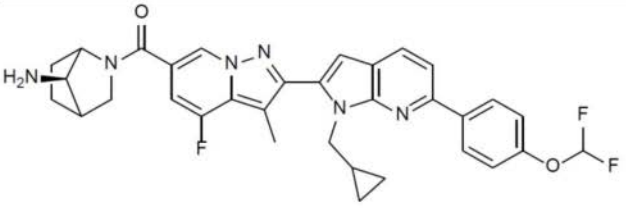
[1757] 遵循与实施例40的化合物类似的制备程序使用中间体39E与适当硼酸的铃木偶合来制备表6中的实施例41至49的化合物。

[1758] 表6

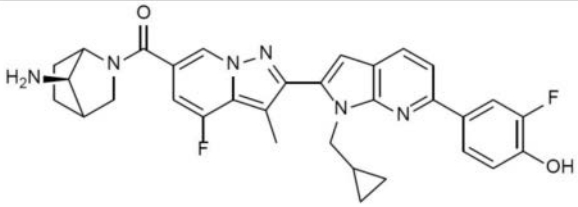
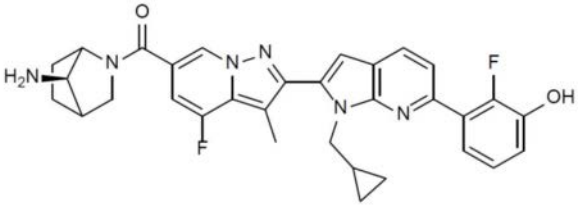
[1759]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
41	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：499.4, 6.953分钟(方法C)
42	 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：590.2, 12.831分钟(方法G)
43	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：587.2, 5.439分钟(方法C)

[1760]

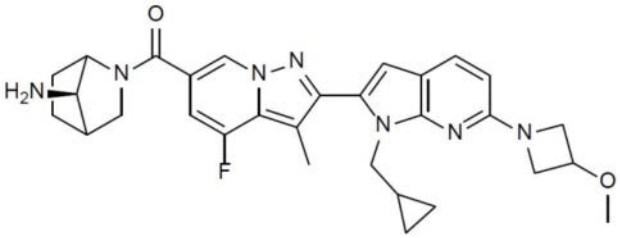
44	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：619.4, 6.063分钟(方法C)
45	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：584.2, 5.467分钟(方法C)
46	 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：590.3, 6.629分钟(方法C)
47	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑

[1761]

	并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：601.4, 5.976分钟(方法C)
48	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：567.2, 7.351分钟(方法C)
49	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：569.3, 7.115分钟(方法C)

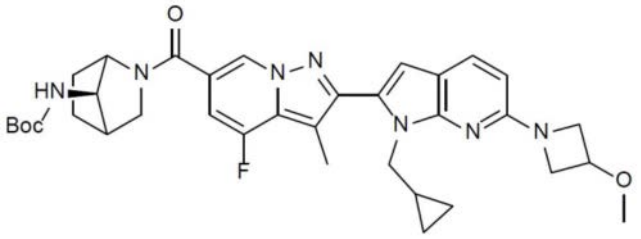
[1762] 实施例50

[1763] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1764] 

[1765] 中间体50A

[1766] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1767] 

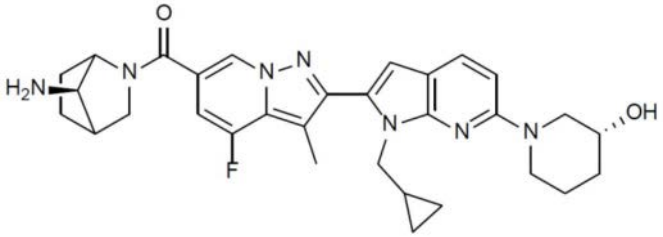
[1768] 遵循与中间体13A类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体50A(粗100mg,92%)。LC-MS m/z:644.5[M+H]$^+$。

[1769] 实施例50

[1770] 遵循与实施例13的化合物类似的制备程序来制备呈棕色固体状的实施例50的化合物(23mg,26%)。LC-MS m/z:544.4[M+H]$^+$。HPLC保留时间:7.768分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.82(s,0.5H),8.66(s,0.5H),7.80(d,J=8.5Hz,1H),7.13(s,1H),7.10(s,1H),6.68(s,1H),6.29(d,J=8.0Hz,1H),4.53-4.28(m,4H),4.27-4.14(m,2.5H),4.08(br s,0.5H),3.80(dd,J=8.8,4.3Hz,4H),3.62-3.36(m,2H),3.25-3.13(m,2H),2.53(m,3H),2.32-1.83(m,5H),1.40-1.38(m,1H),1.22-1.20(m 2H),0.34-0.24(m,4H)。

[1771] 实施例51

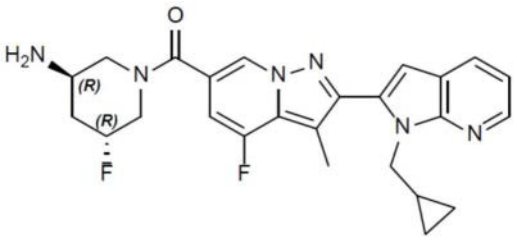
[1772] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1773] 

[1774] 遵循与实施例50的化合物类似的制备程序通过中间体39E与适当胺的巴哈法偶合来制备实施例51的化合物。LC-MS m/z:558.4[M+H]$^+$,HPLC保留时间:5.795分钟(方法C)。

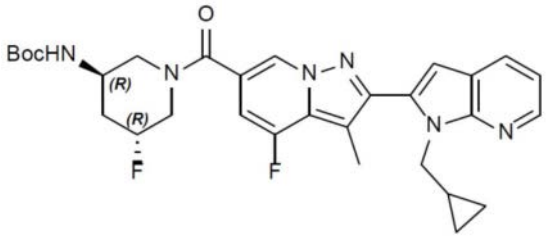
[1775] 实施例52

[1776] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1777] 

[1778] 中间体52A

[1779] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1780] 

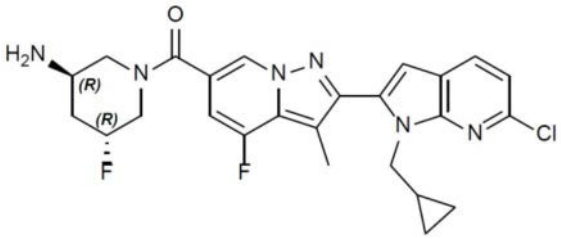
[1781] 遵循与中间体14A类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体52A(40mg,43%)。LC-MS m/z:565.3[M+H]$^+$,LC-MS保留时间:2.01分钟。

[1782] 实施例52

[1783] 遵循与实施例14的化合物类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的实施例52的化合物(7.73mg,23%)。LC-MS m/z:465.2[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:7.132分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.65-8.74(m,1H),8.23-8.35(m,1H),7.96-8.06(m,1H),7.00-7.20(m,2H),6.84(s,1H),4.80-5.04(m,1H),4.37-4.56(m,4H),2.84-3.03(m,4H),2.57(s,3H),2.04-2.23(m,1H),1.40-1.64(m,1H),1.12-1.24(m,2H),0.14-0.42(m,4H)。

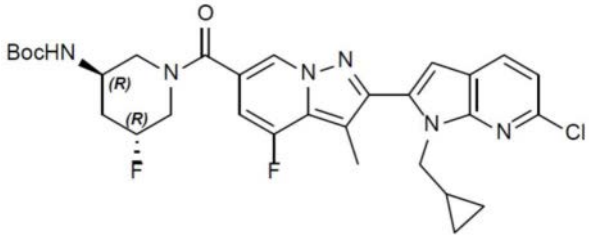
[1784] 实施例53

[1785] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1786] 

[1787] 中间体53A

[1788] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1789] 

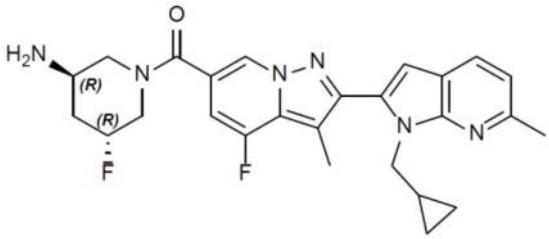
[1790] 遵循与中间体15A类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体53A(130mg,87%)。LC-MS m/z:599.2[M+H]$^+$。

[1791] 实施例53

[1792] 遵循与实施例15的化合物类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的实施例53的化合物(10.1mg,9%)。LC-MS m/z:499.2[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.058分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.79(br s,1H),8.19-7.95(m,1H),7.24(d,J=8.3Hz,1H),7.20-7.09(m,1H),6.95(s,1H),5.11-4.90(m,1H),4.44(d,J=7.1Hz,2H),3.46-3.41(m,1H),3.08-2.77(m,2H),2.53(s,3H),2.41-2.34(m,1H),1.96-1.75(m,1H),1.27-1.11(m,1H),0.38-0.19(m,4H)。

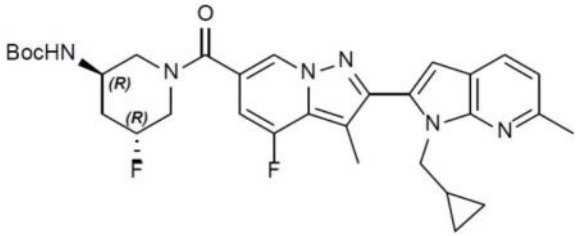
[1793] 实施例54

[1794] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1795] 

[1796] 中间体54A

[1797] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1798] 

[1799] 遵循与中间体16A类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体54A(70mg,91%)。LC-MS m/z:579.3[M+H]$^+$。

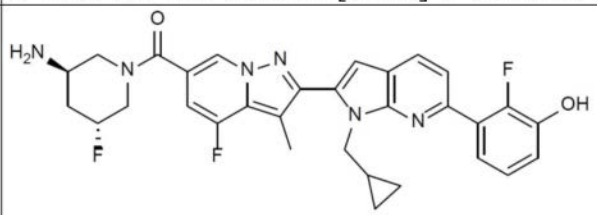
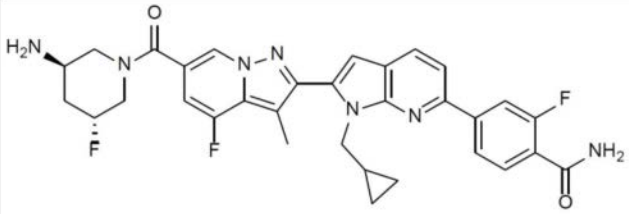
[1800] 实施例54

[1801] 遵循与实施例16的化合物类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的实施例54的化合物(9.8mg,15%)。LC-MS m/z:479.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.19分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.76-8.67(m,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.15-6.98(m,2H),6.80(s,1H),4.94-4.79(m,1H);4.49-4.39(m,3H),4.10(ddd,J=6.4,5.0,2.6Hz,1H),3.04-2.94(m,3H),2.58(s,3H),2.19-2.06(m,1H),1.64-1.45(m,1H),1.27-1.11(m,3H),0.33-0.18(m,4H)。

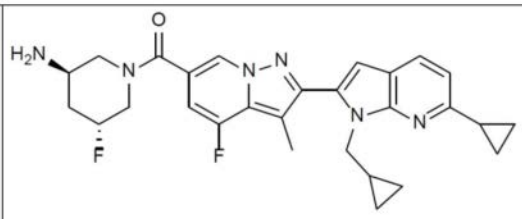
[1802] 遵循与实施例54的化合物类似的制备程序通过中间体53A与适当硼酸的铃木偶合来制备表7中的实施例55至57的化合物。

[1803] 表7

[1804]

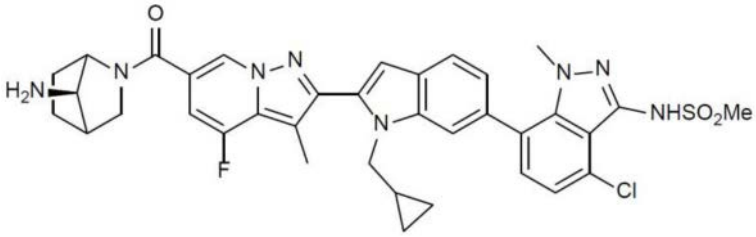
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
55	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：575.2, 7.279分钟(方法C)
56	 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：602.3, 6.922分钟(方法C)

[1805]

57	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：505.3, 2.265分钟(方法E)

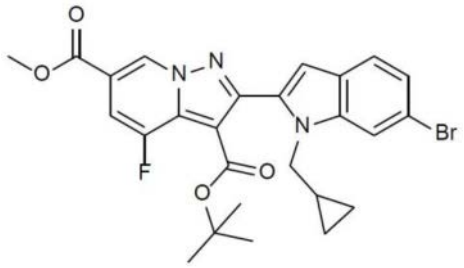
[1806] 实施例58

[1807] N-(7-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基)甲烷磺酰胺

[1808] 

[1809] 中间体58A

[1810] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-甲酯

[1811] 

[1812] 遵循与中间体23A类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体58A(2.0g,27%)。LC-MS m/z:543.9[M+H]$^+$。

[1813] 中间体58B

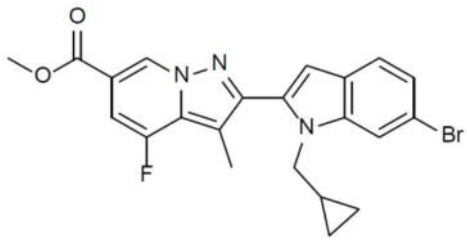
[1814] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-6-(甲氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

[1815] 

[1816] 遵循与中间体23B类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体58B(2g,3.07mmol,89%)。LC-MS m/z:488.0[M+H]$^+$。

[1817] 中间体58C

[1818] 甲基-2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

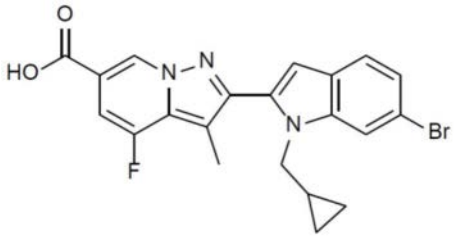
[1819] 

[1820] 遵循与23C类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体58C(粗2.0g,75%)。LC-MS m/z:458.1[M+H]$^+$。

[1821] 中间体58D

[1822] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-

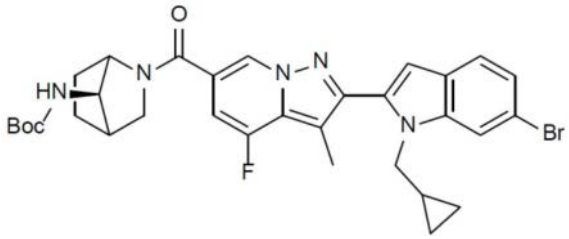
甲酸

[1823] 

[1824] 遵循与中间体23D类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体58D(1.6g,83%)。LC-MS m/z:444.1[M+H]$^+$。

[1825] 中间体58E

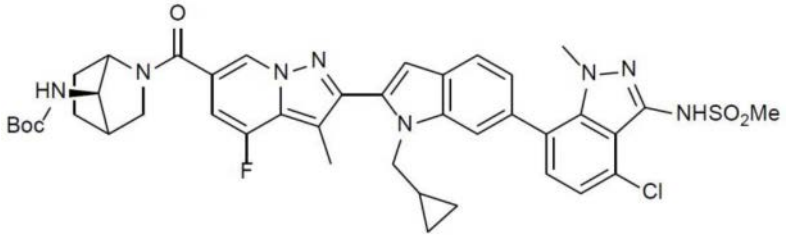
[1826] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1827] 

[1828] 遵循与中间体23E类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体58E(700mg,97%)。LC-MS:m/z:638.2[M+H]$^+$。

[1829] 中间体58F

[1830] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-(4-氯-1-甲基-3-(甲基磺酰胺基)-1H-吲唑-7-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1831] 

[1832] 遵循与中间体23F类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体58F(70mg,95%)。LC-MS m/z:668.3[M+H]$^+$。

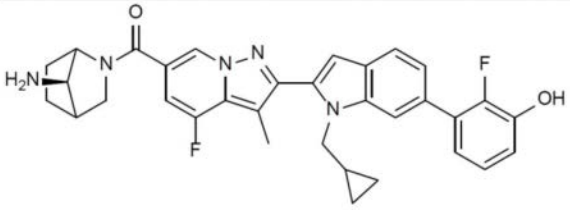
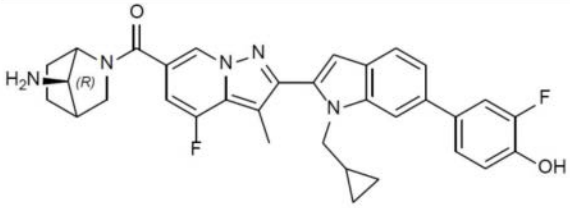
[1833] 实施例58

[1834] 遵循与实施例23的化合物类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的实施例58的化合物(5mg,0.007mmol,8%)。LC-MS m/z:715.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:0.85分钟(方法G)。

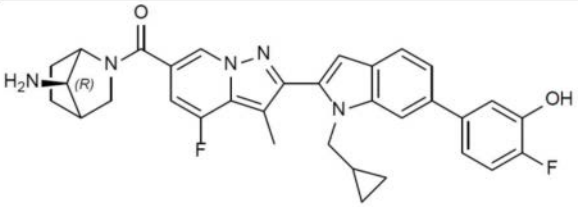
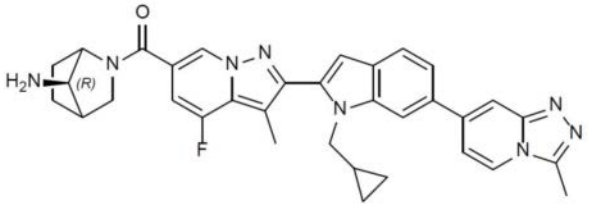
[1835] 遵循与实施例58的化合物类似的制备程序通过中间体58E与适当硼酸的铃木偶合来制备表8中的实施例59至62的化合物。

[1836] 表8

[1837]

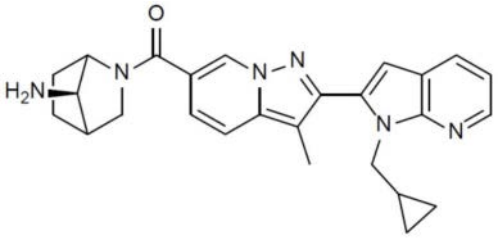
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
59	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：568.3, 3.8分钟(方法C)
60	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-

[1838]

	氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：568.3, 10.01分钟(方法A)
61	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：568.3, 3.5分钟(方法C)
62	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：589.4, 1.16分钟(方法C)

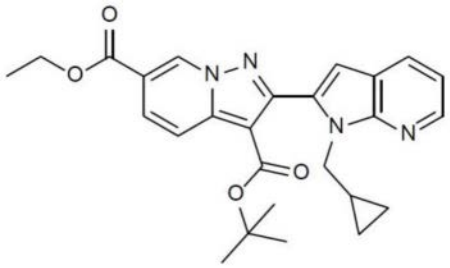
[1839] 实施例63

[1840] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1841] 

[1842] 中间体63A

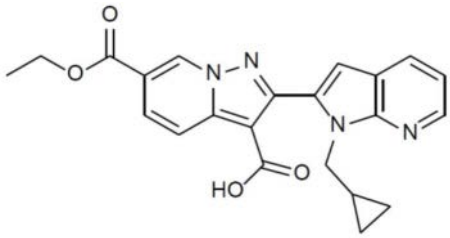
[1843] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-乙酯

[1844] 

[1845] 将K_2CO_3(839mg,6.07mmol)及3-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)丙炔酸叔丁酯(中间体2,600mg,2.024mmol)添加至1-氨基-3-(乙氧基羰基)吡啶-1-鎓盐(中间体8,338mg,2.024mmol)于丙酮(25ml)中的搅拌溶液中。用空气对反应混合物进行鼓泡持续5分钟,搅拌隔夜,过滤且在真空中浓缩以得到粗化合物,将所述粗化合物溶解于EtOAc中且用水洗涤。有机层在真空下浓缩以得到粗化合物,其使用硅胶柱纯化以得到呈淡黄色固体状的标题化合物(300mg,32%)。LC-MS m/z:461.2$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.73(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,1H),7.69-7.62(m,1H),7.59-7.50(m,4H),7.36(t,J=6.8Hz,1H),7.13(br,t,J=7.3Hz,2H),7.04-7.00(m,1H),6.93(s,1H),4.58-4.47(m,4H),4.41(d,J=1.5Hz,2H),4.10(s,3H),3.42(s,3H),3.39-3.35(m,1H),3.27(br,s,1H),2.61-1.24(s,3H),0.36-0.32(m,5H),0.15(s,2H)。

[1846] 中间体63B

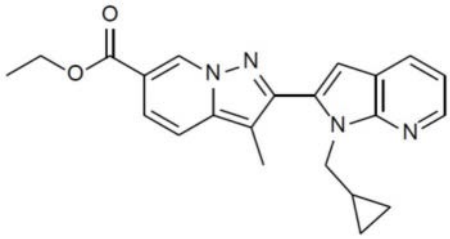
[1847] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-(乙氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

[1848] 

[1849] 将中间体63A(300mg,0.651mmol)于DCM(3ml)及TFA(0.5m)中的溶液搅拌2小时,且在室温下于减压下浓缩以获得淡粉色化合物,其经高真空干燥以得到标题化合物(200mg,76%)。粗化合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:405.2$[M+H]^+$。

[1850] 中间体63C

[1851] 乙基-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

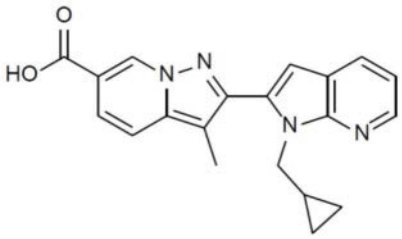
[1852] 

[1853] 遵循与中间体1C类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体63C(120mg,65%)。LC-MS m/z:375.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.27-9.22(m,1H),8.35-8.31(m,1H),8.08-8.03(m,1H),7.87-7.81(m,1H),7.62(d,J=9.3Hz,1H),7.19-7.13(m,

1H),6.94(s,1H),4.59(d,J＝7.0Hz,2H),4.40-4.34(m,2H),2.48-2.45(m,3H),1.37(t,J＝7.0Hz,3H),1.29-1.19(m,1H),0.35-0.24(m,4H)。

[1854] 中间体63D

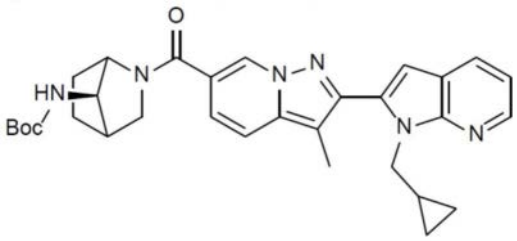
[1855] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1856] 

[1857] 遵循与中间体1D类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体63D(110mg,99%)。LC-MS m/z:347[M+H]$^+$。

[1858] 中间体63E

[1859] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1860] 

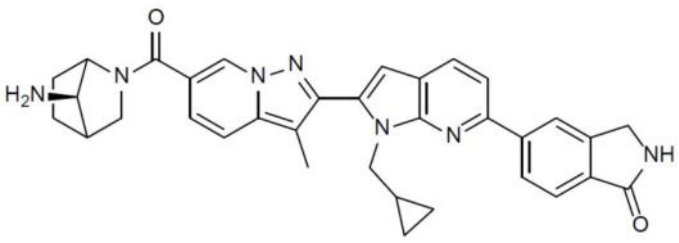
[1861] 遵循与中间体1E类似的制备程序来制备中间体63C(70mg,90%)。LC-MS m/z:541.3[M+H]$^+$。

[1862] 实施例63

[1863] 遵循与实施例1类似的制备程序来制备实施例63的化合物(9.0mg,15%)。LC-MS m/z:441.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.570分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.94-8.78(m,1H),8.32(d,J＝4.6Hz,1H),8.05(dd,J＝1.1,7.7Hz,1H),7.85-7.75(m,1H),7.39-7.24(m,1H),7.16(dd,J＝4.5,7.7Hz,1H),6.87(s,1H),4.56(br d,J＝7.1Hz,2H),3.93-3.90(m,1H),3.77-3.68(m,1H),3.65-3.46(m,2H),3.32-3.06(m,2H),2.63-2.52(m,1H),2.48-2.36(m,3H),2.02-1.84(m,2H),1.80-1.65(m,1H),1.54-1.37(m,1H),1.30-1.13(m,1H),0.31-0.19(m,4H)。

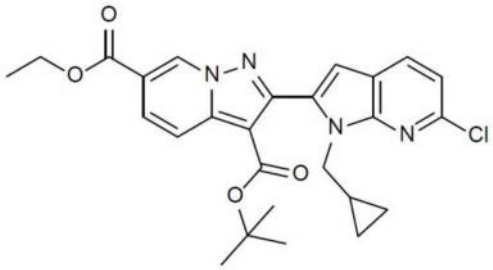
[1864] 实施例64

[1865] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1866] 

[1867] 中间体64A

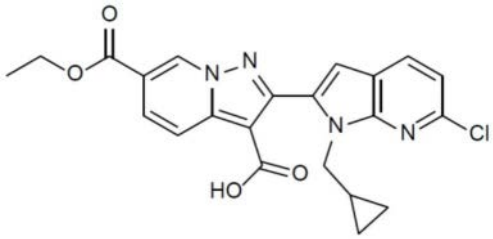
[1868] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-乙酯

[1869] 

[1870] 遵循与中间体2A类似的制备程序来制备中间体64A(2g,30%)。LC-MS m/z:495.2[M+H]$^+$。

[1871] 中间体64B

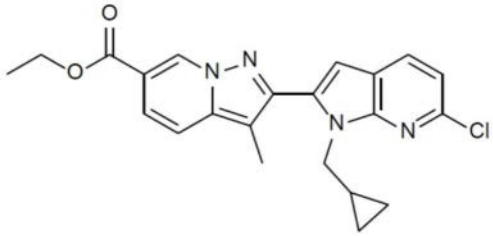
[1872] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-6-(乙氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

[1873] 

[1874] 遵循与中间体2B类似的制备程序来制备中间体64B(1.5g,85%)。LC-MS m/z:441.3[M+H]$^+$。

[1875] 中间体64C

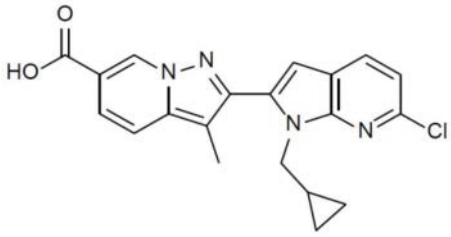
[1876] 乙基-2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

[1877] 

[1878] 遵循与中间体2C类似的制备程序来制备中间体64C(240mg,0.05mmol,86%)。LC-MS m/z:409.2[M+H]$^+$。

[1879] 中间体64D

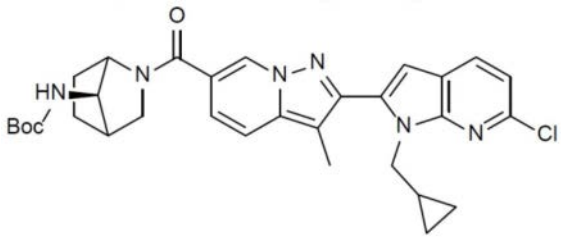
[1880] 2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1881] 

[1882] 遵循与中间体2D类似的制备程序来制备中间体63D(900mg,88%)。LC-MS m/z:381.1[M+H]$^+$。

[1883] 中间体64E

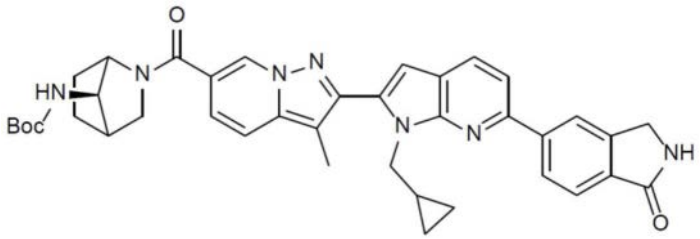
[1884] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1885] 

[1886] 遵循与中间体2E类似的制备程序来制备中间体64E(1.2g,88%)。LC-MS m/z:575.3[M+H]$^+$。

[1887] 中间体64F

[1888] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1889] 

[1890] 遵循与中间体3A类似的制备程序来制备中间体63F(50mg,61%)。LC-MS m/z:672.4[M+H]$^+$。

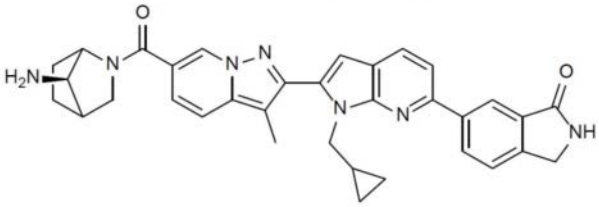
[1891] 实施例64

[1892] 遵循与实施例3的化合物类似的制备程序来制备实施例64的化合物(8.88mg,17%)。LC-MS m/z:672.4[M+H]$^+$。HPLC保留时间:5.956分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.01 -8.88(m,1H),8.61(s,1H),8.37(s,1H),8.32(d,J=7.8Hz,1H),8.18(d,J=8.0Hz,1H),8.12-7.91(m,3H),7.90-7.77(m,2H),7.40-7.28(m,1H),6.95(s,1H),4.69(br d,J=6.0Hz,2H),4.50(s,2H),4.25(br s,1H),3.82(br dd,J=3.0,9.5Hz,1H),3.71-3.51(m,2H),3.48-3.36(m,1H),3.19-3.07(m,1H),2.70-2.53(m,1H),2.46-2.43(m,3H),2.06-1.80(m,3H),1.77-1.60(m,1H),1.34-1.15(m,1H),0.38-0.30(m,4H)。

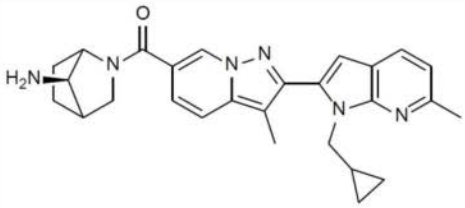
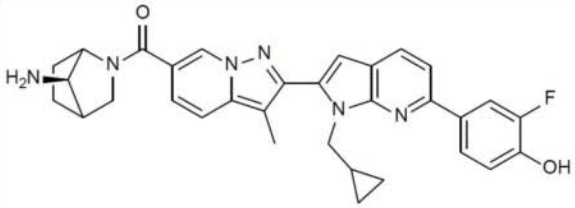
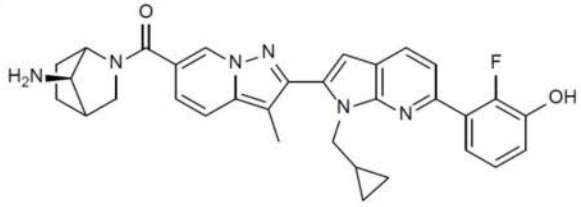
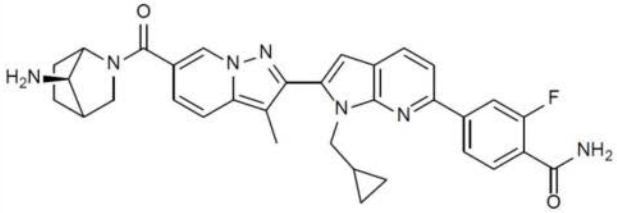
[1893] 遵循与实施例64的化合物类似的制备程序通过中间体64E与适当硼酸的铃木偶合来制备表9中的实施例65至75的化合物。

[1894] 表9

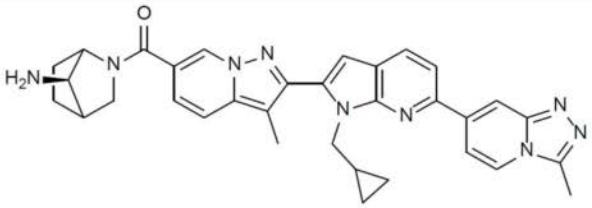
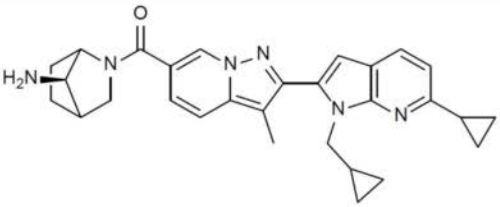
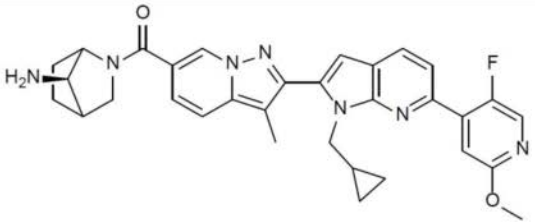
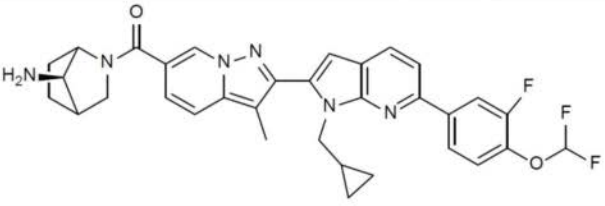
[1895]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
65	 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：572.3, 6.015分钟(方法C)

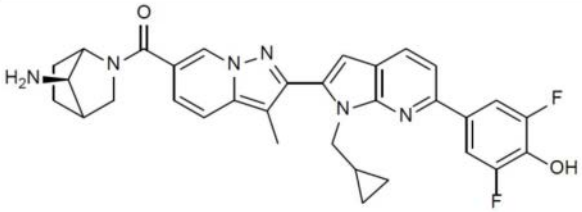
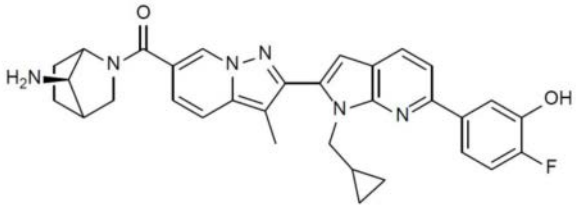
[1896]

66	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 455.3, 5.696分钟(方法C)
67	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 551.3, 6.268分钟(方法C)
68	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 551.4, 6.502分钟(方法C)
69	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-

[1897]

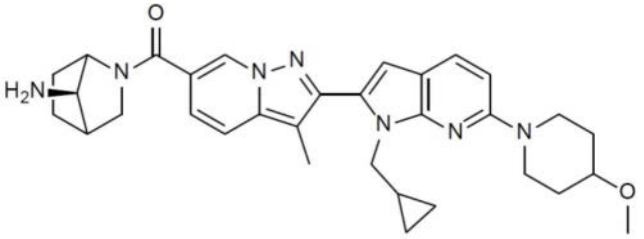
	基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料: 578.4, 7.954分钟(方法C)
70	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 572.4, 5.613分钟(方法C)
71	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 481.3, 1.588分钟(方法F)
72	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 566.3, 1.893分钟(方法F)
73	

[1898]

	((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-(二氟甲氧基)-3-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 601.3, 1.987分钟(方法F)
74	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3,5-二氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 569.3, 1.648分钟(方法F)
75	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 551.3, 1.639分钟(方法F)

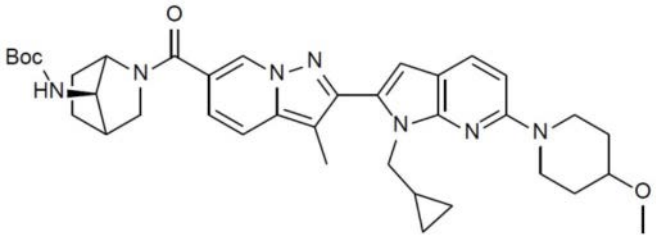
[1899] 实施例76

[1900] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1901] 

[1902] 中间体76A

[1903] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1904] 

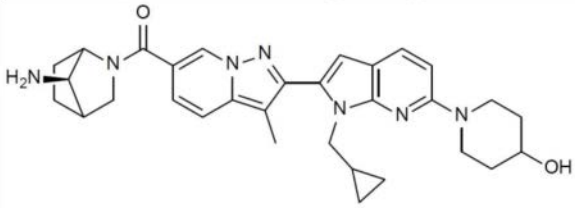
[1905] 遵循与中间体13A类似的制备程序来制备中间体76A(50mg,63%)。LC-MS m/z:654.5[M+H]$^+$。

[1906] 实施例76

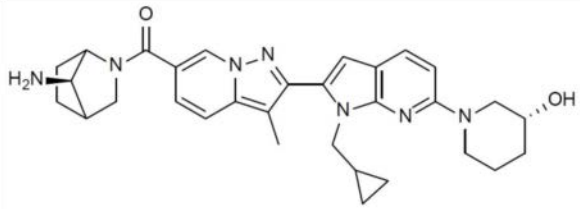
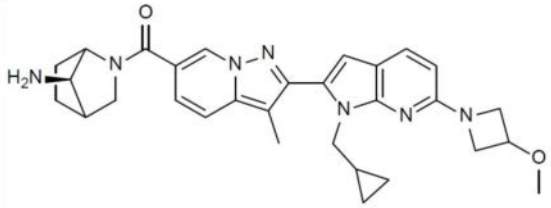
[1907] 遵循与实施例13的化合物类似的制备程序来制备实施例76的化合物(9.1mg,16%)。LC-MS m/z:554.4[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.994分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.99-8.71(m,1H),8.11-7.93(m,2H),7.87-7.67(m,1H),7.56-7.20(m,2H),6.82-6.72(m,1H),6.66(s,1H),4.48-4.41(m,2H),4.27-4.20(m,1H),4.09-3.98(m,3H),3.65-3.54(m,2H),3.49-3.41(m,2H),3.26-3.22(m,3H),3.24-3.16(m,1H),2.72-2.59(m,2H),2.42(s,3H),2.02-1.84(m,5H),1.76-1.61(m,1H),1.54-1.41(m,2H),1.27-1.24(m,1H),0.39-0.22(m,4H)。

[1908] 遵循与实施例76的化合物类似的制备程序通过中间体64E与适当胺的巴哈法偶合来制备表10中的实施例77至79的化合物。

[1909] 表10

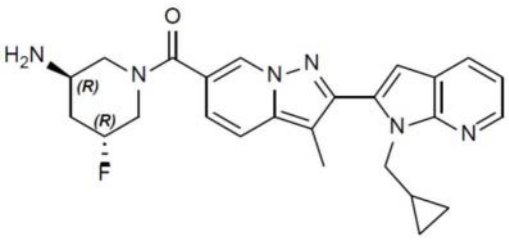
实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
77	[1910]  ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 540.4, 1.078分钟(方法F)

[1911]

78	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 540.4, 1.235分钟(方法F)
79	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 526.4, 1.393分钟(方法F)

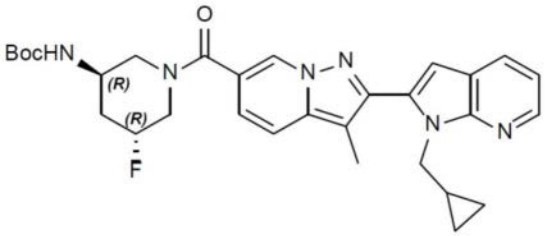
[1912] 实施例80

[1913] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1914] 

[1915] 中间体80A

[1916] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1917] 

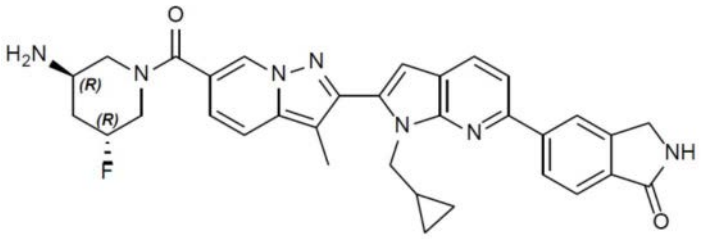
[1918] 遵循与中间体14A类似的制备程序来制备中间体80A(50mg,63%)。LC-MS m/z: 547.3[M+H]$^+$。

[1919] 实施例80

[1920] 遵循与实施例14类似的制备程序来制备实施例80的化合物(21.2mg,43%)。LC-MS m/z:447.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.79(s,1H),8.33(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),8.05(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),7.82(d,J=9.3Hz,1H),7.23(dd,J=1.2,9.3Hz,1H),7.16(dd,J=4.6,7.8Hz,1H),6.87(s,1H),5.04-4.80(m,1H),4.55(d,J=7.1Hz,3H),3.91(s,2H),3.03-2.95(m,1H),2.45(s,3H),2.22-2.09(m,1H),1.65-1.41(m,1H),1.29-1.15(m,1H),0.34-0.21(m,4H)。

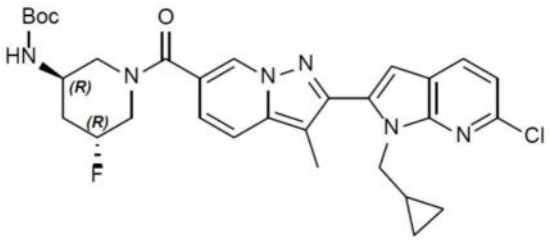
[1921] 实施例81

[1922] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1923] 

[1924] 中间体81A

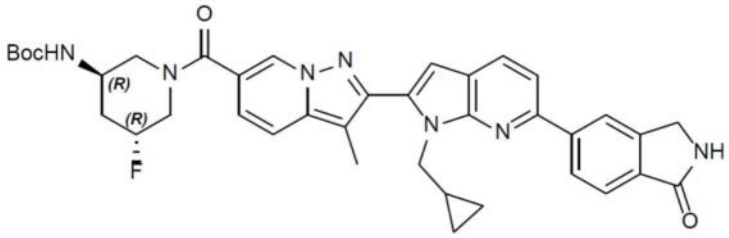
[1925] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1926] 

[1927] 遵循与中间体15A类似的制备程序来制备中间体81A(600mg,79%)。LC-MS m/z:581.3[M+H]$^+$。

[1928] 中间体81B

[1929] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1930] 

[1931] 遵循与中间体16A类似的制备程序来制备中间体81B(50mg,61%)。LC-MS m/z:678.4[M+H]$^+$。

[1932] 实施例81

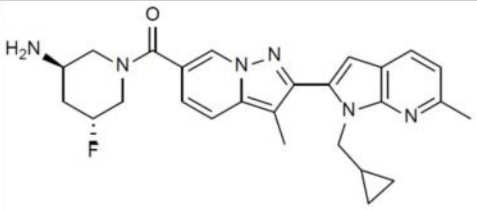
[1933] 遵循与实施例16类似的制备程序来制备实施例81的化合物(7.1mg)。LC-MS m/z:578.4[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.576分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.86-8.77(m,1H),8.66-8.56(m,1H),8.42-8.28(m,2H),8.17(d,J=8.1Hz,1H),7.88-7.76(m,

3H),7.24(d,J＝8.4Hz,1H),6.93(s,1H),5.08-4.82(m,1H),4.73-4.59(m,2H),4.56-4.38(m,2H),4.22-4.12(m,1H),4.12-3.85(m,1H),3.09-2.95(m,2H),2.48-2.38(m,3H),2.24-2.11(m,1H),1.98-1.82(m,1H),1.68-1.42(m,1H),1.39-1.14(m,1H),0.37-0.30(m,4H)。

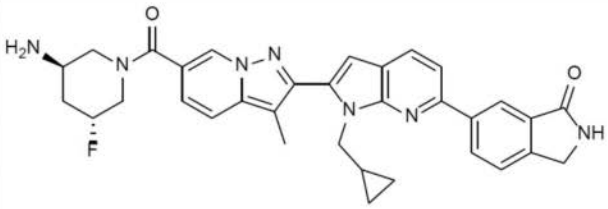
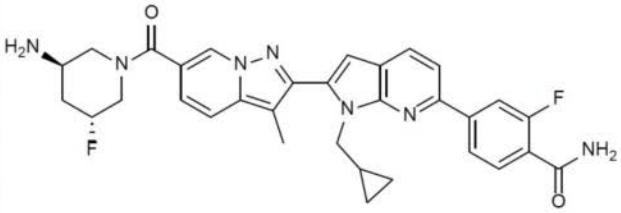
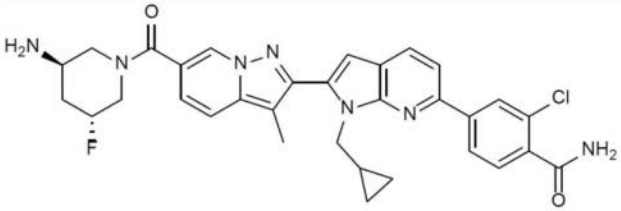
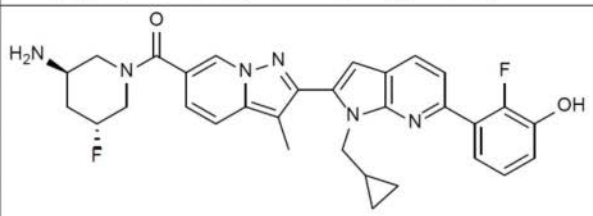
[1934] 遵循与实施例81的化合物类似的制备程序通过中间体81A与适当硼酸的铃木偶合来制备表11中的实施例82至86的化合物。

[1935] 表11

[1936]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
82	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：461.4, 1.129分钟(方法F)

[1937]

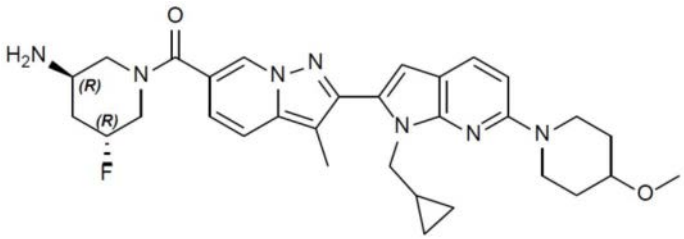
83	 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：578.3, 1.440分钟(方法F)
84	 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：584.3, 1.623分钟(方法F)
85	 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯甲酰胺 分析资料：600.3, 1.454分钟(方法F)
86	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-

[1938]

	基)甲酮 分析资料：557.4, 1.603分钟(方法F)

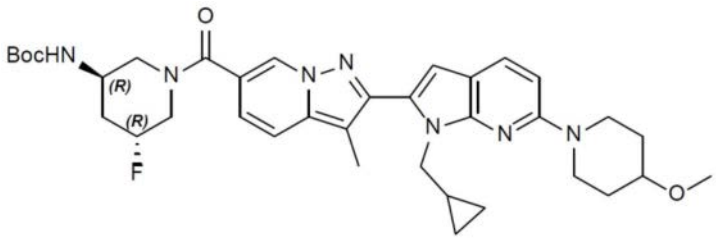
[1939] 实施例87

[1940] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1941] 

[1942] 中间体87A

[1943] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1944] 

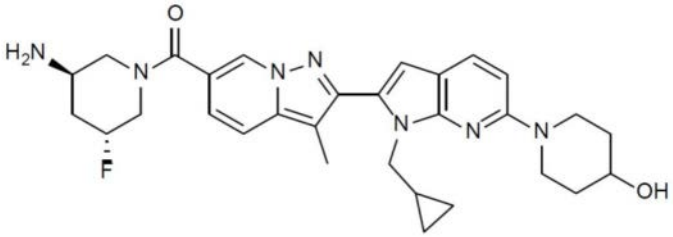
[1945] 遵循与中间体13A类似的制备程序来制备中间体87A (60mg,75%)。LC-MS m/z:660.5[M+H]$^+$。

[1946] 实施例87

[1947] 遵循与实施例13类似的制备程序来制备实施例87的化合物(5mg,9%)。LC-MS m/z:560.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.72(s,1H),7.79-7.69(m,2H),7.22-7.14(m,1H),6.75(d,J=8.6Hz,1H),6.65(s,1H),5.10-4.80(m,1H),4.46-4.38(m,3H),4.06-3.97(m,4H),3.28-3.30(m,5H),3.22-3.18(m,2H),2.98-2.93(m,1H),2.41(s,3H),1.99-1.89(m,3H),1.51-1.42(m,3H),1.32 -1.09(m,1H),0.96-0.84(m,1H),0.31(d,J=6.6Hz,4H)。

[1948] 实施例88

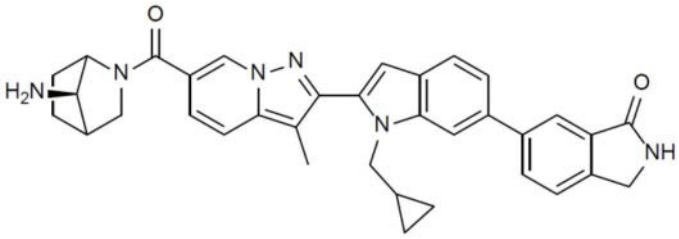
[1949] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1950] 

[1951] 遵循与实施例87类似的制备程序通过中间体81A与适当胺的巴哈法偶合来制备实施例88的化合物。LC-MS m/z:546.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.573分钟(方法F)。

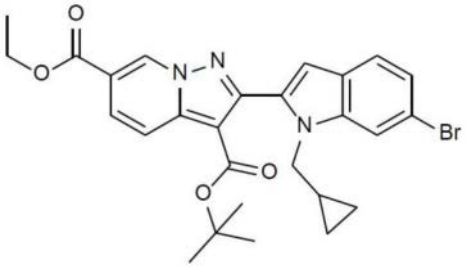
[1952] 实施例89

[1953] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1954] 

[1955] 中间体89A

[1956] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3,6-二甲酸3-(叔丁基)-6-乙酯

[1957] 

[1958] 遵循与中间体23A类似的制备程序来制备呈淡棕色玻璃态固体状的中间体89A(300mg,26%)。LC-MS m/z:538.2[M+H]$^+$。

[1959] 中间体89B

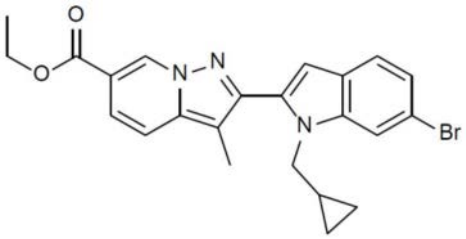
[1960] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-6-(乙氧基羰基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸

[1961] 

[1962] 遵循与中间体23B类似的制备程序来制备呈淡黄色糊浆状的中间体89B(300mg,99%)。LC-MS m/z:484.0[M+2H]$^+$。

[1963] 中间体89C

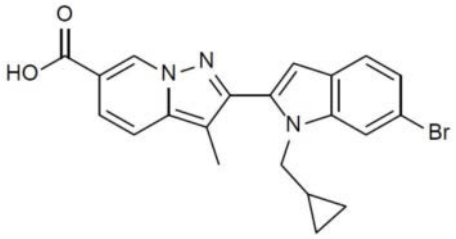
[1964] 乙基-2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯

[1965] 

[1966] 遵循与中间体23C类似的制备程序来制备中间体89C(250mg,89%)。LC-MS m/z:454.1[M+2H]$^+$。

[1967] 中间体89D

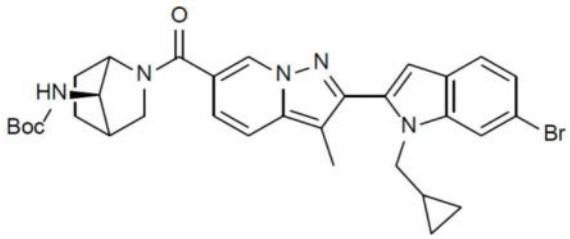
[1968] 2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[1969] 

[1970] 遵循与中间体23D类似的制备程序来制备呈棕色糊浆状的中间体89D(230mg,98%)。LC-MS m/z:426.3[M+2H]$^+$。

[1971] 中间体89E

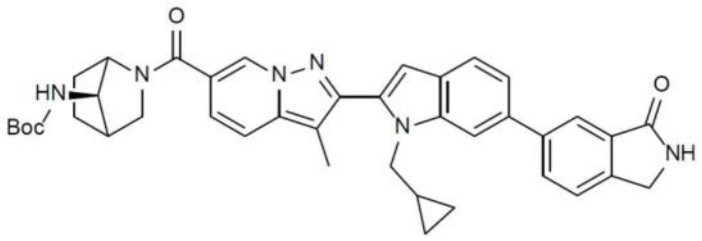
[1972] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1973] 

[1974] 遵循与中间体23E类似的制备程序来制备呈玻璃态固体状的中间体89E(180mg,54%)。LC-MS m/z:620.3[M+2H]$^+$。

[1975] 中间体89F

[1976] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1977] 

[1978] 遵循与中间体23F类似的制备程序来制备呈白色固体状的中间体89F(40mg,53%)。LC-MS m/z:671.5[M+H]$^+$。

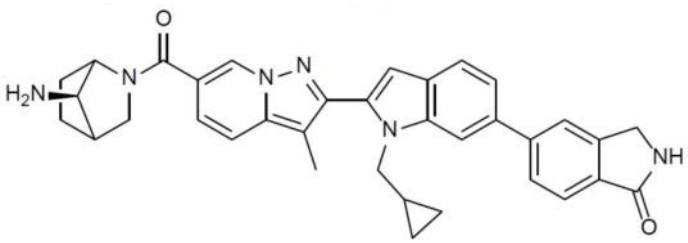
[1979] 实施例89

[1980] 遵循与实施例23的化合物类似的制备程序来制备呈白色固体状的实施例89的化合物(4mg,11%)。LC-MS m/z:571.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.82(s,1H),8.75(s,1H),8.14(s,1H),8.02(dd,J=1.8,7.8Hz,1H),7.83(s,1H),7.75-7.64(m,3H),7.57-7.42(m,1H),7.40-7.22(m,1H),6.82(s,1H),5.07-4.88(m,1H),4.83-4.80(m,1H),4.59(s,1H),4.56-4.50(m,4H),4.35(s,1H),4.02(s,1H),3.85-3.58(m,1H),3.57-3.39(m,1H),3.34(br,d,J=6.0Hz,1H),3.29-3.22(m,1H),2.50-2.43(m,3H),2.40(br,s,1H),2.34(br,s,1H),2.13-1.89(m,3H),1.71-1.48(m,1H),1.42-1.24(m,1H),1.24-1.11(m,1H),0.41-0.30(m,2H),0.18-0.08(m,2H)。

[1981] 实施例90

[1982] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-

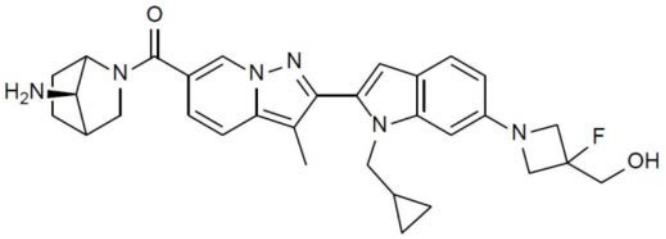
a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[1983] 

[1984] 遵循与实施例89的化合物类似的制备程序通过中间体89E与适当硼酸的铃木偶合来制备实施例90的化合物。LC-MS m/z:571.3[M+H]$^+$,LC-MS保留时间:7.662分钟(方法C)。

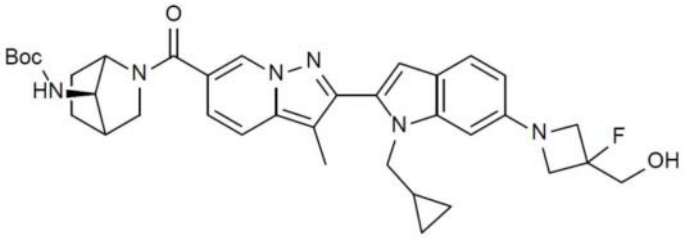
[1985] 实施例91

[1986] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1987] 

[1988] 中间体91A

[1989] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[1990] 

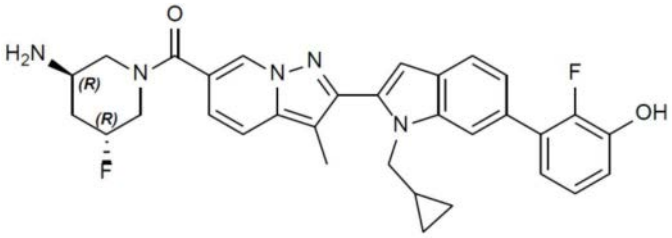
[1991] 遵循与中间体33A类似的制备程序来制备中间体91A(45mg,62%)。LC-MS m/z:643.5[M+H]$^+$。

[1992] 实施例91

[1993] 遵循与33的化合物类似的制备程序来制备实施例91的化合物(9mg,7%)。LC-MS m/z:543.4[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.285分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.74(br,d,J=2.0Hz,1H),7.77-7.66(m,1H),7.45(d,J=8.6Hz,1H),7.34-7.14(m,2H),6.68(s,1H),6.59(s,1H),6.45-6.35(m,1H),5.37-5.27(m,1H),4.48-4.36(m,2H),4.11-3.98(m,3H),3.90-3.73(m,5H),2.39(s,3H),2.03-1.80(m,4H),1.58 -1.45(m,2H),1.38-1.07(m,3H),0.34-0.23(m,2H),0.20-0.05(m,2H)。

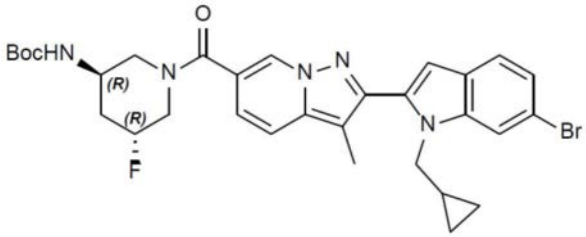
[1994] 实施例92

[1995] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[1996] 

[1997] 中间体92A

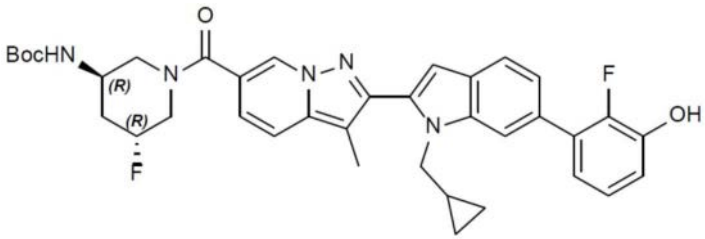
[1998] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[1999] 

[2000] 遵循与中间体29A类似的制备程序来制备中间体92A(300mg,41%)。LC-MS m/z:657.3[M+H]$^+$。

[2001] 中间体92B

[2002] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2003] 

[2004] 遵循与中间体29B类似的制备程序来制备中间体92B(50mg,68%)。LC-MS m/z:557.4[M+H]$^+$。

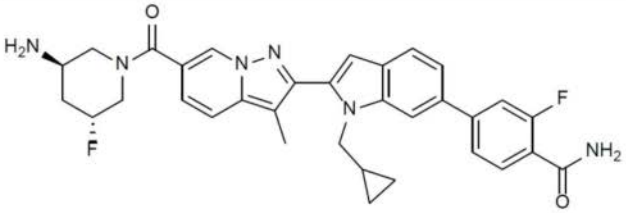
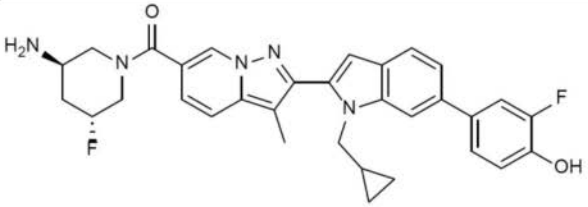
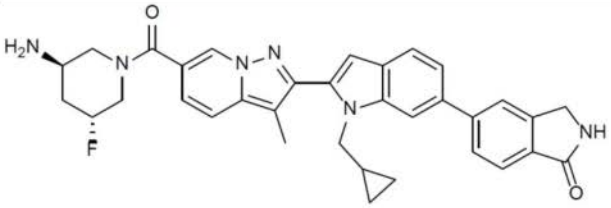
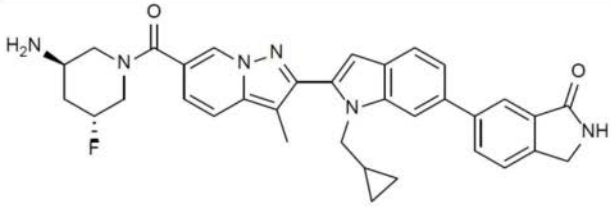
[2005] 实施例92

[2006] 遵循与实施例29的化合物类似的制备程序来制备实施例92的化合物(16.3mg)。LC-MS m/z:556.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.843分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm:9.93-9.83(m,1H),8.82(s,1H),8.11-7.89(m,1H),7.83(d,J=9.3Hz,1H),7.76-7.65(m,2H),7.30-7.18(m,2H),7.11-7.04(m,1H),7.01-6.92(m,2H),6.87(s,1H),5.11-4.93(m,1H),4.54-4.40(m,3H),3.28-3.20(m,2H),2.43(s,3H),2.42-2.35(m,2H),1.97-1.75(m,1H),1.19 -1.07(m,1H),0.36-0.27(m,2H),0.25-0.13(m,2H)。

[2007] 遵循与实施例92的化合物类似的制备程序通过中间体92A与适当硼酸的铃木偶合来制备表12中的实施例93至96的化合物。

[2008] 表12

[2009]

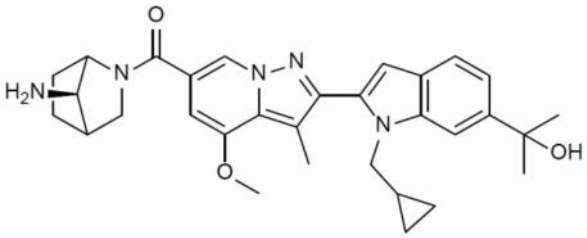
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
93	 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：583.3, 1.530分钟(方法F)
94	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：556.3, 1.668分钟(方法F)
95	 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：577.4, 1.460分钟(方法F)
96	 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：577.3, 7.422分钟(方法F)

[2010]

[2011] 实施例97

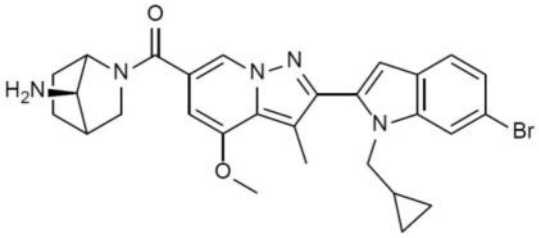
[2012] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-

2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2013] 

[2014] 中间体97A

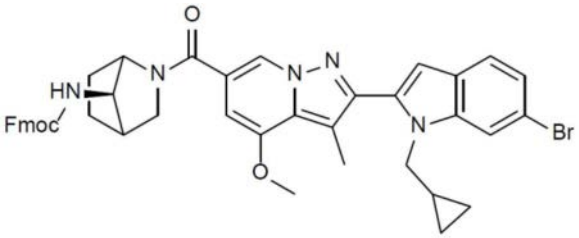
[2015] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2016] 

[2017] 将TFA(0.3ml,3.89mmol)添加至中间体23E(200mg,0.308mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌2小时,且在真空下浓缩以得到粗标题化合物(180mg,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:548[M+H]$^+$。

[2018] 中间体97B

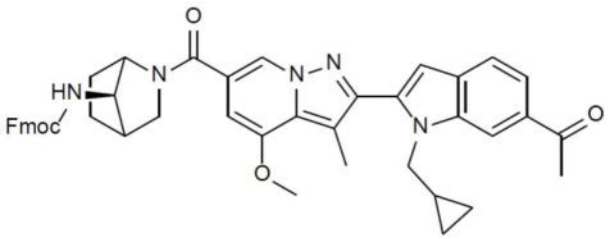
[2019] (9H-芴-9-基)甲基-((7R)-2-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2020] 

[2021] 将碳酸氢钠(115mg,1.367mmol)添加至中间体97A(250mg,0.456mmol)于二噁烷溶剂(1ml)及水(1ml)的混合物中的搅拌溶液中,随后添加氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(118mg,0.456mmol)。将反应混合物用DCM稀释且搅拌约5分钟。有机层经分离且在减压下浓缩以得到粗化合物,其使用硅胶柱(用0-60% EtOAc/己烷洗脱)纯化以得到呈灰白色固体状的标题化合物(70mg,20%)。LC-MS m/z:772.3[M+H]$^+$。

[2022] 中间体97C

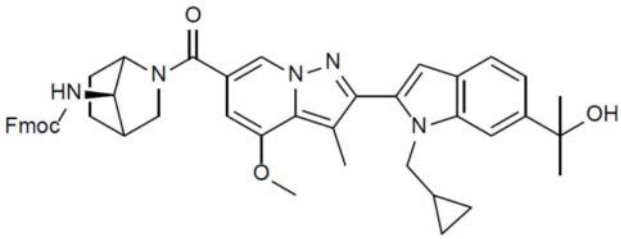
[2023] (9H-芴-9-基)甲基-((7R)-2-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2024] 

[2025] 在小瓶中将三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(46.9mg,0.130mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(9.11mg,0.013mmol)添加至中间体97B(100mg,0.130mmol)于甲苯(3m)中的溶液中。将反应混合物用氩气脱气2分钟,加热至85℃且搅拌16小时,以最少量的DCM稀释且装载至硅胶柱上以用于纯化。用0-100％EtOAc/石油醚洗脱提供呈无色糊浆状的醚裂解的标题化合物(70mg,74％)。LC-MS m/z:734.4$[M+H]^+$。

[2026] 中间体97D

[2027] (9H-芴-9-基)甲基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2028] 

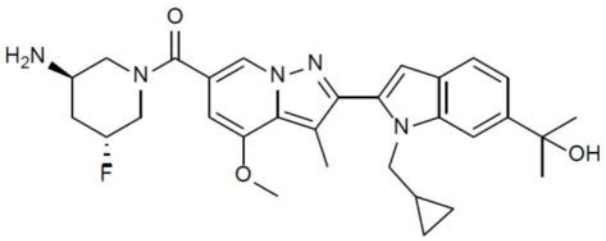
[2029] 在0℃下将溴化甲基镁(0.127ml,0.382mmol,3M于THF中)添加至中间体97C(70mg,0.095mmol)于THF(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,在0℃下用饱和NH_4Cl溶液淬灭,用EtOAc萃取,经Na_2SO_4干燥且在减压下浓缩以得到粗化合物。通过粗化合物的制备型HPLC进行的纯化提供呈白色固体状的标题化合物(40mg,56％)。LC-MS m/z:750.4$[M+H]^+$。

[2030] 实施例97

[2031] 将哌啶(10.56μl,0.107mmol)逐滴添加至中间体97D(40mg,0.053mmol)于DCM中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌2小时,且浓缩以得到呈灰白色固体状的粗化合物。通过制备型HPLC进行的纯化提供标题化合物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化化合物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(3mg,10％)。LC-MS m/z:534.4$[M+H]^+$。HPLC保留时间:6.983(方法C)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.33(s,1H),7.69(s,1H),7.58(d,J＝8.0Hz,1H),7.24(dd,J＝1.5,8.5Hz,1H),6.68(s,1H),6.65-6.61(m,1H),4.60(s,2H),4.43-4.27(m,2H),4.16-4.00(m,4H),3.76-3.62(m,1H),3.62-3.54(m,1H),3.53-3.41(m,1H),3.30-3.06(m,1H),2.54(s,3H),2.48-2.34(m,1H),2.18-1.90(m,5H),1.23-1.03(m,2H),1.01-0.81(m,1H),0.37-0.30(m,2H),0.14-0.06(m,2H)。

[2032] 实施例98

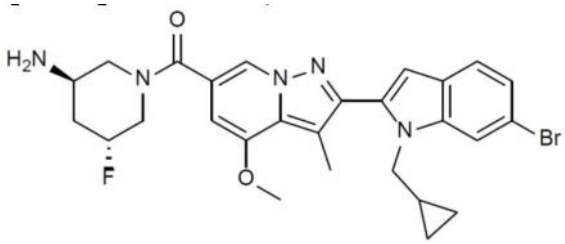
[2033] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2034] 

[2035] 中间体98A

[2036] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-

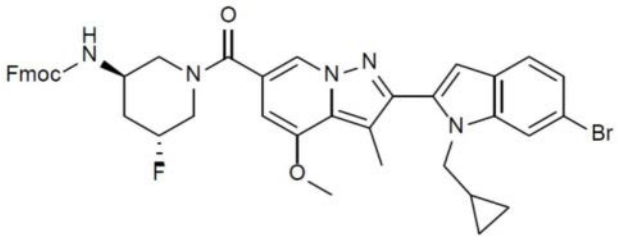
4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2037] 

[2038] 遵循与中间体97A类似的制备程序来制备中间体98A(70mg,100%)。LCMS m/z:778.3[M+H]$^+$。

[2039] 中间体98B

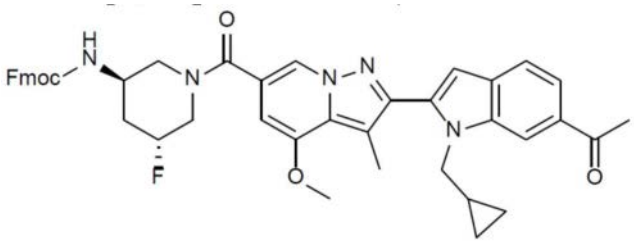
[2040] (9H-芴-9-基)甲基-((3R,5R)-1-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2041] 

[2042] 遵循与中间体97B类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体98B(65mg,66%)。LC-MS m/z:778.3[M+H]$^+$。

[2043] 中间体98C

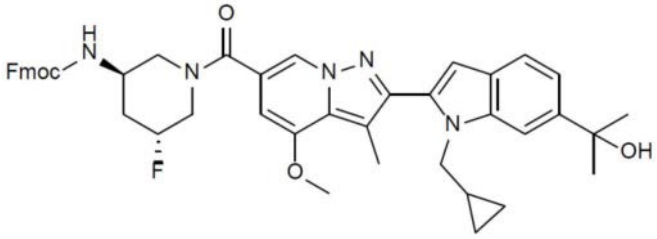
[2044] (9H-芴-9-基)甲基-((3R,5R)-1-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2045] 

[2046] 遵循与中间体97C类似的制备程序来制备呈黑色糊浆状的中间体98C(粗70mg)。LC-MS m/z:740.4[M+H]$^+$。

[2047] 中间体98D

[2048] (9H-芴-9-基)甲基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2049] 

[2050] 遵循与中间体97D类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的中间体98D(30mg,

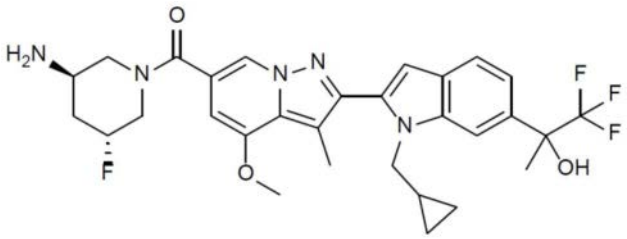
42%)。LC-MS m/z:756.2[M+H]$^+$。

[2051] 实施例98

[2052] 遵循与实施例97的化合物类似的制备程序来制备呈淡黄色固体状的实施例98的化合物(1.5mg,6%)。LC-MS m/z:534.2[M+H]$^+$。HPLC保留时间:6.983分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.34(s,1H),7.65(s,1H),7.52(d,J=8.5Hz,1H),7.19(dd,J=1.3,8.3Hz,1H),6.68(s,1H),6.53(s,1H),5.01-4.93(m,2H),4.35(br d,J=6.5Hz,3H),3.97(s,4H),3.26-3.09(m,1H),3.08-2.82(m,2H),2.62(m,3H),2.43-2.25(m,2H),2.24-1.99(m,1H),1.51(s,6H),1.17-1.05(m,1H),0.33-0.28(m,2H),0.17-0.12(m,2H)。

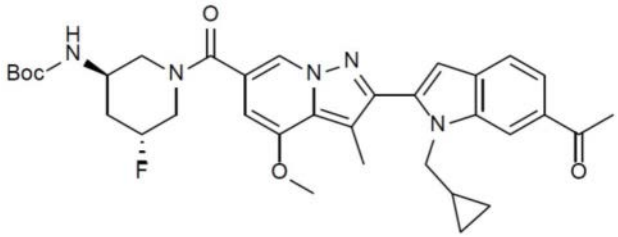
[2053] 实施例99

[2054] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2055] 

[2056] 中间体99A

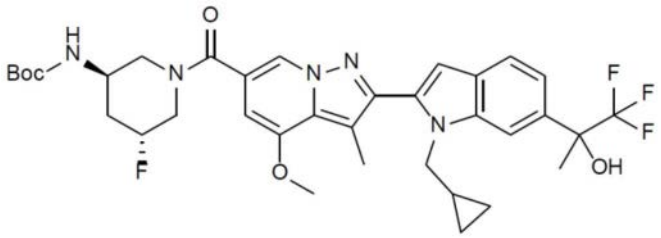
[2057] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2058] 

[2059] 遵循与中间体97C类似的制备程序来制备呈玻璃态固体状的中间体99A(200mg,66%)。LC-MS m/z:618.4[M+H]$^+$。

[2060] 中间体99B

[2061] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2062] 

[2063] 在8ml化学玻璃小瓶中将三甲基(三氟甲基)硅烷(0.142ml,0.283mmol,2M于THF中)添加至中间体99A(35mg,0.057mmol)于DME(0.5ml)中的溶液中,随后在小瓶的壁上添加氟化铯(1mg,6.58μmol)。封闭小瓶且将内容物混合,在室温下搅拌16小时且在真空下浓缩以得到粗标题化合物(30mg,70%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:760

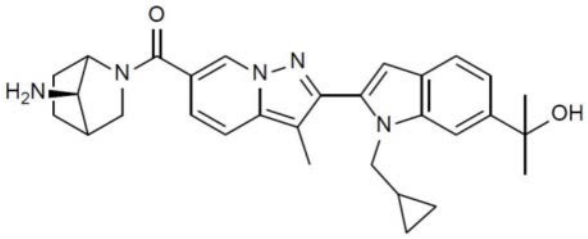
$[M+H]^+$。

[2064] 实施例99

[2065] 将2,6-二甲基吡啶(0.018ml,0.158mmol)添加至中间体99B(30mg,0.039mmol)于DCM(1ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物冷却至0℃,随后添加TMS-OTf(0.014ml,0.079mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,且添加额外28μl的TMS-OTf。使内容物升温至室温,搅拌30分钟,通过添加10% $NaHCO_3$溶液来淬灭,且备用一周。混合物经用EtOAc(4×10ml)萃取,经Na_2SO_4干燥,在真空下浓缩,且使用制备型HPLC纯化粗化合物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化化合物,得到标题化合物(2.2mg,10%)。LC-MS m/z:588$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.889分钟(方法E)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.39(s,1H),7.80(s,1H),7.61(d,J=8.3Hz,1H),7.30(br,d,J=8.3Hz,1H),6.75(s,1H),6.55(s,1H),5.10-4.92(m,1H),4.41-4.36(m,2H),3.98(s,3H),3.80-3.17(m,1H),2.54(s,3H),2.30-2.21(m,2H),1.79(br,s,3H),1.31-1.07(m,1H),0.91-0.77(m,2H),0.36-0.24(m,2H),0.16(br,d,J=5.1Hz,2H)。

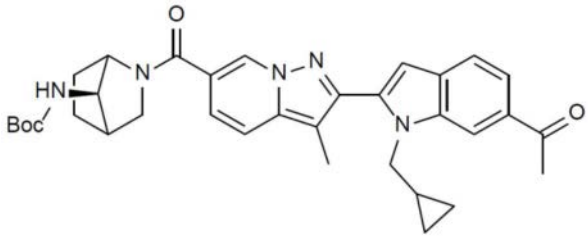
[2066] 实施例100

[2067] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2068] 

[2069] 中间体100A

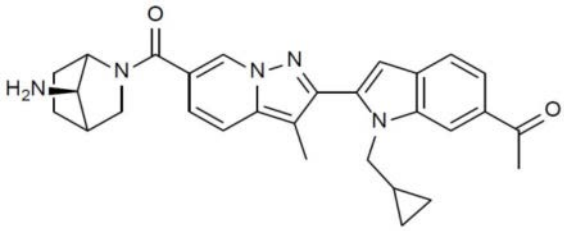
[2070] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2071] 

[2072] 遵循与中间体97C类似的制备程序来制备中间体100A(70mg,37%)。LC-MS m/z:582.4$[M+H]^+$。

[2073] 中间体100B

[2074] 1-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)乙-1-酮

[2075] 

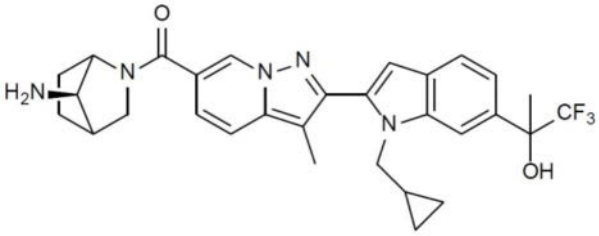
[2076] 将TFA(9.27μl,0.120mmol)添加至中间体100A(70mg,0.120mmol)于DCM(0.5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,且在减压下浓缩以得到粗产物(30mg,52%)。LC-MS m/z:482.3[M+H]$^+$。

[2077] 实施例100

[2078] 在0℃下将溴化甲基镁(0.415ml,0.415mmol)添加至中间体100B(100mg,0.208mmol)于THF(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,使其升温至室温,搅拌3小时,用饱和氯化铵(50ml)淬灭且用EtOAc(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩滤液以得到标题化合物。通过制备型HPLC纯化粗化合物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化化合物,得到标题化合物(1.6mg,1.5%)。LC-MS m/z:498.4[M+H]。HPLC保留时间:5.115分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.73(s,1H),7.74-7.64(m,2H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.31(dd,J=1.0,9.0Hz,1H),7.24(d,J=8.6Hz,1H),6.72(s,1H),4.42(d,J=6.5Hz,2H),4.33(br s,1H),4.01(s,1H),3.84-3.58(m,1H),3.49(s,1H),3.42(s,1H),3.28-3.20(m,2H),3.14(d,J=1.5Hz,1H),2.43(s,3H),2.40-2.30(m,1H),2.21(s,1H),2.14-2.01(m,2H),1.99-1.91(m,1H),1.90(s,1H),1.64(s,7H),1.29(s,6H),1.18-1.09(m,1H),0.36-0.28(m,2H),0.10(s,2H)。

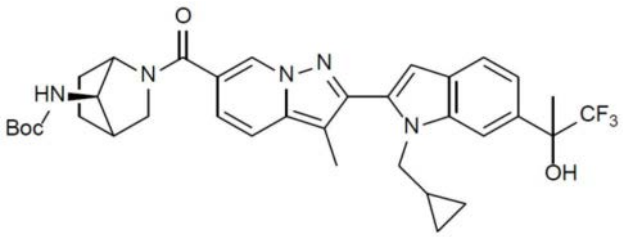
[2079] 实施例101

[2080] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2081] 

[2082] 中间体101A

[2083] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2084] 

[2085] 在-78℃下将Me_3SiCF_3(430μl,0.860mmol)添加至中间体100A(50mg,0.086mmol)于THF(1ml)中的搅拌溶液中,随后缓慢地添加TBAF(215μl,0.430mmol)。使反应混合物升温至

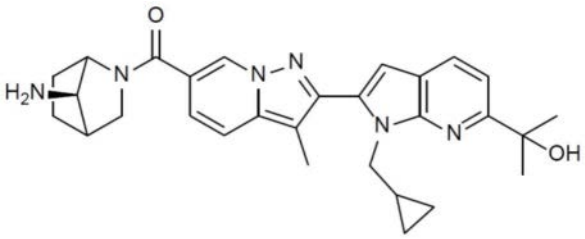
室温,搅拌3小时,用水(100ml)淬灭,且用EtOAc(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩滤液以得到粗标题化合物(30mg,54%)。LC-MS m/z:652.3[M+H]$^+$。

[2086] 实施例101

[2087] 在室温下将HCl(1ml,4M于二噁烷中)添加至中间体101A(40mg,0.061mmol)于二噁烷(0.5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌2小时,在减压下浓缩,且使用制备型HPLC纯化所获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(8.6mg,23%)。LC-MS m/z:552.3[M+H]。HPLC保留时间:6.316分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.80(s,1H),8.73(s,1H),7.82(s,1H),7.73-7.59(m,2H),7.36-7.29(m,2H),6.76(s,1H),5.05-4.88(m,1H),4.43(d,J=6.5Hz,2H),4.33(s,1H),4.00(s,1H),3.72-3.63(m,1H),3.29-3.20(m,4H),2.43(s,3H),2.31(br s,1H),2.14-1.87(m,3H),1.83(s,3H),1.74-1.52(m,3H),1.46-1.24(m,3H),1.14-1.07(m,1H),1.02(t,J=7.5Hz,3H),0.90(s,1H),0.36-0.28(m,2H),0.15-0.03(m,2H)。

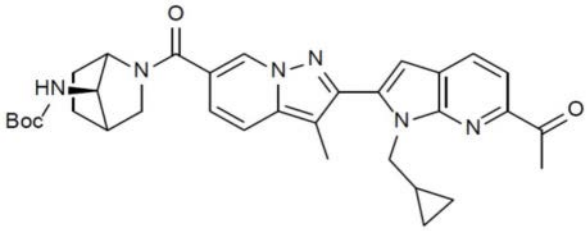
[2088] 实施例102

[2089] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2090] 

[2091] 中间体102A

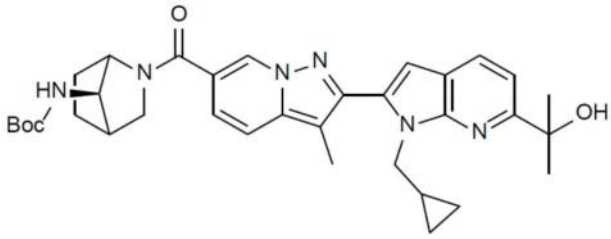
[2092] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2093] 

[2094] 遵循与中间体97C类似的制备程序来制备中间体102A (150mg,74%)。LC-MS m/z:583.34[M+H]$^+$。

[2095] 中间体102B

[2096] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2097] 

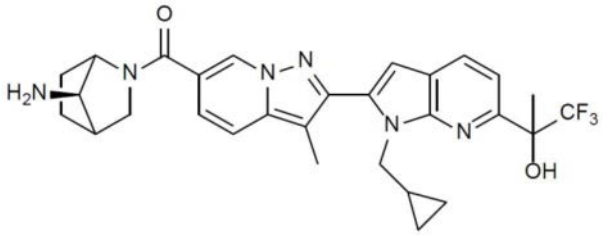
[2098] 遵循与中间体97D类似的制备程序来制备中间体102B(70mg,68%)LC-MS m/z:599.4[M+H]$^+$。

[2099] 实施例102

[2100] 遵循与实施例1的化合物类似的制备程序来制备实施例102的化合物(12.7mg,22%)LC-MS m/z:499.4[M+H]$^+$。HPLC保留时间:5.846分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.14-8.85(m,1H),8.06(d,J=8.5Hz,1H),7.93-7.79(m,1H),7.54(d,J=8.5Hz,1H),7.48-7.27(m,1H),6.88(s,1H),4.71-4.47(m,2H),4.36-4.21(m,1H),3.92-3.78(m,1H),3.69-3.56(m,2H),2.73(s,2H),2.54(s,3H),2.52-2.31(m,6H),2.15-1.83(m,4H),1.78-1.70(m,1H),1.59(s,6H),1.39-1.14(m,1H),0.43-0.34(m,4H)。

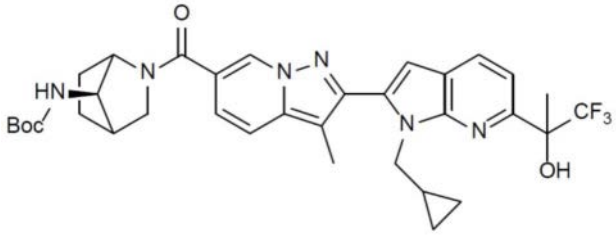
[2101] 实施例103

[2102] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2103] 

[2104] 中间体103A

[2105] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2106] 

[2107] 遵循与中间体101A类似的制备程序来制备中间体103A(50mg,45%)。LC-MS m/z:653.4[M+H]$^+$。

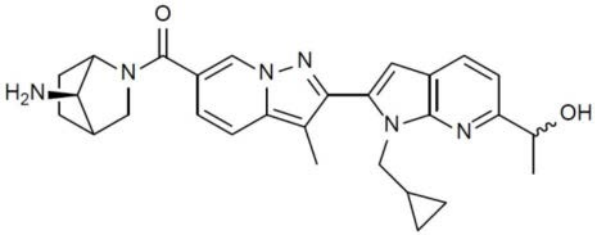
[2108] 实施例103

[2109] 遵循与实施例101类似的制备程序来制备实施例103的化合物(1.9mg,3%)LC-MS m/z:553.4[M+H]$^+$。HPLC保留时间:6.865分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:9.00-8.80(m,1H),8.10(d,J=8.5Hz,1H),7.76(br s,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.39(br s,

1H),6.87(s,1H),4.96-4.91(m,1H),4.61(dd,J＝7.0,3.5Hz,2H),4.48-4.33(m,1H),3.93(s,1H),3.77(br s,1H),2.72-2.84(m,2H),2.49(s,3H),2.23(s,1H),2.01(br s,2H),1.86(s,3H),1.49-1.22(m,2H),1.18(br s,1H),0.35-0.12(m,4H)。

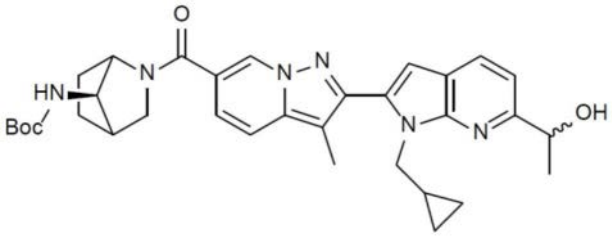
[2110] 实施例104

[2111] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2112] 

[2113] 中间体104A

[2114] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-羟乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2115] 

[2116] 将硼氢化钠(4.54mg,0.120mmol)添加至中间体102A(70mg,0.120mmol)于甲醇中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,用饱和氯化铵(100ml)淬灭且用EtOAc(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩滤液以得到粗标题化合物(40mg,57%)。LC-MS m/z:585.4[M+H]$^+$。

[2117] 实施例104

[2118] 遵循与实施例1类似的制备程序来制备实施例104的化合物(5.6mg,10%)。LC-MS m/z:485.4[M+H]$^+$;HPLC保留时间:7.898分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.89-8.83(br,s,1H),8.03(d,J＝8.5Hz,1H),7.75(br,s,1H),7.37(br,s,1H),7.31(d,J＝8.0Hz,1H),6.80(s,1H),5.10-4.92(m,1H),4.74(br,s,1H),4.60(d,J＝7.0Hz,1H),4.44(br,s,1H),3.92(br,d,J＝6.5Hz,1H),3.77(br,s,1H),3.67(br,s,1H),3.58-3.38(m,1H),2.87-2.63(m,1H),2.48(s,3H),2.21(br,s,1H),1.87-2.02(br,s,2H),1.64-1.53(m,3H),1.42-1.24(m,2H),1.24-1.06(m,1H),0.34-0.18(m,4H)。

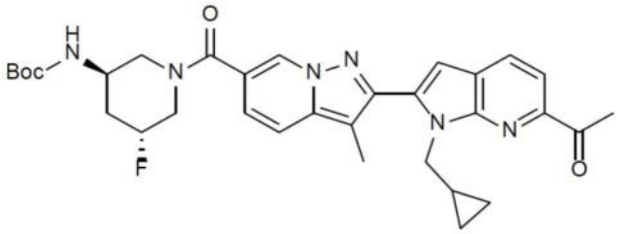
[2119] 实施例105

[2120] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[2121] 

[2122] 中间体105A

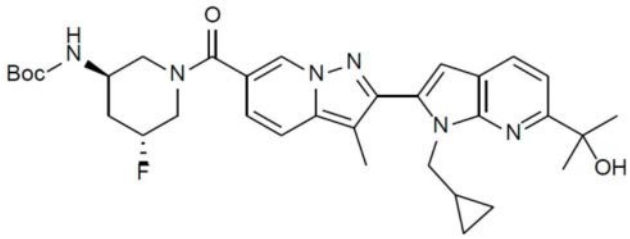
[2123] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2124] 

[2125] 遵循与中间体97C类似的制备程序来制备中间体105A(400mg,79%)。LC-MS:589.3[M+H]$^+$。

[2126] 中间体105B

[2127] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2128] 

[2129] 遵循与中间体97D类似的制备程序来制备中间体105B(30mg,29%)。LC-MS m/z:605.3[M+H]$^+$。

[2130] 实施例105

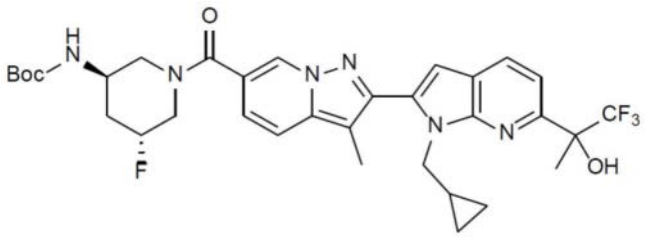
[2131] 遵循与实施例1的化合物类似的制备程序来制备实施例105的化合物(14mg,20%)。LC-MS m/z:505.4[M+H]$^+$;HPLC保留时间:7.101分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.74(t,J=1.3Hz,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=9.4Hz,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.28(dd,J=1.5,9.0Hz,1H),6.78(s,1H),5.06-5.01(m,1H),4.98-4.88(m,1H),4.84-4.73(m,2H),4.57(d,J=6.5Hz,3H),4.51(br d,J=3.5Hz,1H),4.47-4.20(m,1H),3.63(s,1H),3.55-3.36(m,3H),3.31-3.28(m,1H),3.18-3.14(m,1H),2.99-2.83(m,1H),2.53-2.41(m,4H),1.97(s,2H),1.83-1.64(m,8H),1.39 -1.28(m,1H),1.25-1.14(m,1H),0.93(d,J=6.5Hz,1H),0.36-0.25(m,4H)

[2132] 实施例106及107

[2133] 中间体106A及107A

[2134] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲

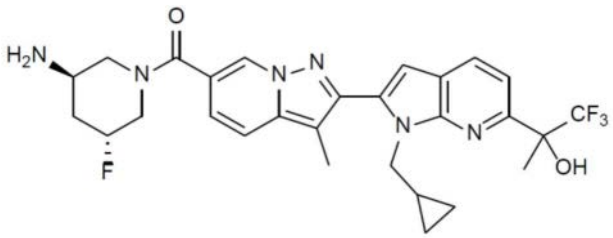
酸酯

[2135] 

[2136] 遵循与中间体101A类似的制备程序来获得中间体106A及107A。两种非对映异构体通过手性SFC方法分离。非对映异构体-1:(35mg,8%)。LC-MS m/z:659.4[M+H]$^+$。非对映异构体-2:(35mg,8%)。LC-MS m/z:659.4[M+H]$^+$。

[2137] 实施例106及107

[2138] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1,1,1-三氟-2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

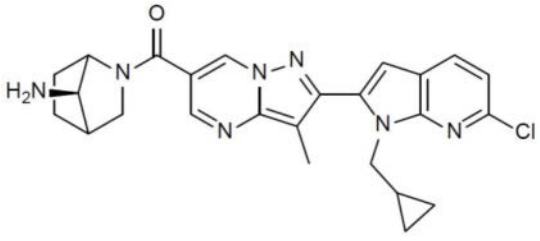
[2139] 

[2140] 将TFA添加至于DCM中的非对映异构体106A(35mg)中,且将反应混合物在室温下搅拌2小时。在真空下移除挥发物且通过HPLC纯化粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到实施例106的化合物(30mg,94%)。LC-MS m/z:559.27[M+H]$^+$;HPLC保留时间:7.046分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.79(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=9.1Hz,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.30(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),6.87(s,1H),4.80-4.88(m,1H),4.64-4.50(m,2H),3.72-3.42(m,2H),3.11-2.95(m,1H),2.50(s,3H),1.96(s,1H),1.86(s,4H),1.31(s,3H),1.39-1.15(m,1H),1.24-1.12(m,1H),0.36-0.26(m,4H)。

[2141] 以与实施例106的化合物类似的方式制备实施例107的化合物(21mg,66%)。LC-MS m/z:559.27[M+H]$^+$;HPLC保留时间:7.048分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.79(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.78(d,J=9.1Hz,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.30(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),6.87(s,1H),4.80-4.88(m,1H),4.64-4.50(m,2H),3.72-3.42(m,2H),3.11-2.95(m,1H),2.50(s,3H),1.96(s,1H),1.86(s,4H),1.31(s,3H),1.39-1.15(m,1H),1.24-1.12(m,1H),0.36-0.26(m,4H)。

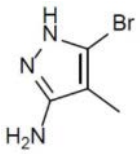
[2142] 实施例108

[2143] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)甲酮

[2144] 

[2145] 中间体108A

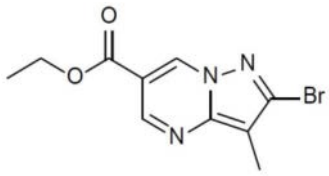
[2146] 5-溴-4-甲基-1H-吡唑-3-胺

[2147] 

[2148] 在0℃下将硼烷二甲基硫醚错合物(3.04ml,32.0mmol)添加至3-氨基-5-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(3.0g,12.82mmol)于THF(30ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,加热至65℃且进一步搅拌16小时,在室温下用甲醇(5ml)缓慢地淬灭且在65℃下搅拌1小时,在真空下移除挥发物,且用饱和盐水溶液洗涤并用DCM(2×50ml)萃取所获得的残余物。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈白色固体状的标题化合物(1.55g,68%)。LC-MS m/z:176.0[M+H]$^+$。

[2149] 中间体108B

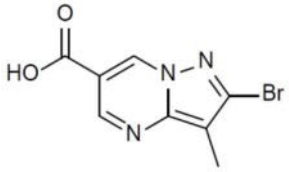
[2150] 乙基-2-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸酯

[2151] 

[2152] 在30℃下将乙酸(5ml)添加至中间体108A(0.8g,4.55mmol)及2-甲酰基-3-氧代丙酸乙酯(0.655g,4.55mmol)于乙醇(25ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,蒸发至干燥,用盐水溶液淬灭且用DCM(2×50ml)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下蒸发滤液以得到粗产物,所述粗产物装载至硅胶柱(24g)上且以梯度方式使用EtOAc/已烷(0-100%)纯化,得到标题化合物(460mg,36%)。LC-MS m/z:285.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:9.2-9.1(m,1H),8.9-8.8(m,1H),4.5-4.4(m,2H),2.3(s,3H),1.5-1.4(m,3H)。

[2153] 中间体108C

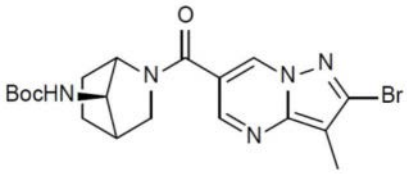
[2154] 2-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸

[2155] 

[2156] 将于水(1ml)中的LiOH(388mg,16.19mmol)添加至中间体108B(460mg,1.619mmol)于THF(6.00ml)及甲醇(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,蒸发至干燥,用柠檬酸溶液酸化且用DCM(2×50ml)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈粗产物的标题化合物(380mg,92%)。LC-MS m/z:257.0[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δppm:9.21-9.20(d,1H,J=2.4Hz),8.95-8.94(d,1H,J=2.8Hz),2.4(s,3H)。

[2157] 中间体108D

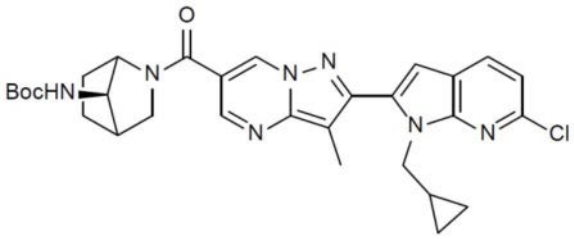
[2158] 叔丁基-((7R)-2-(2-溴-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2159] 

[2160] 将HATU(80mg,0.211mmol)及DIPEA(0.092ml,0.527mmol)添加至中间体108C(45mg,0.176mmol)、((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(44.8mg,0.211mmol)于DMF(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,蒸发至干燥,用盐水溶液淬灭且用DCM(2×50ml)萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下蒸发滤液以得到粗物质。粗物质经装载至硅胶柱(12g)上且以梯度方式使用EtOAc/己烷(0-100%)纯化,得到标题化合物(55mg,70%)。LC-MS m/z:396.1[M-54]。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δppm:8.73-8.72(d,1H,J=2.4Hz),8.70-8.69(d,1H,J=2.8Hz),3.80-3.76(m,1H),3.27-3.23(m,1H),3.15-2.96(m,2H),2.53(m,1H),2.35-2.34(s,3H),1.91-1.61(m,4H),1.40(s,9H)。

[2161] 中间体108E

[2162] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2163] 

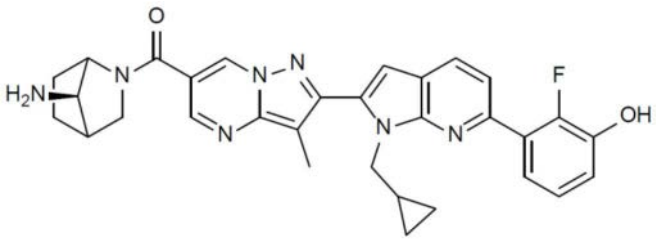
[2164] 将Pd(PPh$_3$)$_4$(10.78mg,9.33μmol)添加至中间体108D(210mg,0.466mmol)、6-氯-1-(环丙基甲基)-2-(三甲基锡烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体7,215mg,0.583mmol)及CuI(17.76mg,0.093mmol)于二噁烷(5ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物加热至110℃并搅拌3小时。将反应混合物蒸发至干燥,得到粗物质。粗物质经装载至硅胶柱(12g)上且以梯度方式使用EtOAc/己烷(0-100%)纯化,得到标题化合物(220mg,82%)。LC-MS m/z:576.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δppm 7.7-7.6(m,1H),7.5-7.3(m,1H),7.2-7.1(m,1H),7.0(m,1H),6.6-6.4(m,1H),4.02-4.00(m,2H),3.96-3.94(m,2H),3.69-3.66(m,2H),2.16-2.06(s,3H),1.92(m,1H),1.8-1.5(m,4H),0.90-0.85(m,1H),0.65-0.61(m,2H),0.40-0.37(m,2H)。

[2165] 实施例108

[2166] 将TFA(0.033ml,0.434mmol)添加至中间体108E(25mg,0.043mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,蒸发至干燥,且使用制备型HPLC纯化粗物质。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(5.5mg,27%)。LC-MS m/z:476.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.76分钟,(方法H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm:9.3-9.1(m,1H),8.7-8.6(m,1H),8.1-8.0(m,1H),7.2-7.1(m,1H),6.9(s,1H),4.7-4.6(m,2H),4.5(m,1H),4.4-4.1(m,1H),3.9-3.5(m,2H),2.6(s,3H),2.55-2.45(m,1H),2.2-2.0(m,2H),1.2-1.1(m,1H),1.0-0.8(m,2H),0.4-0.3(m,2H)。

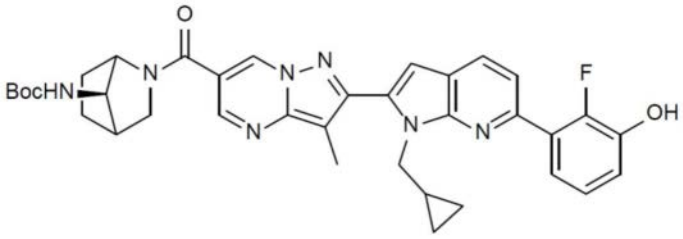
[2167] 实施例109

[2168] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)甲酮

[2169] 

[2170] 中间体109A

[2171] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2172] 

[2173] 将Pd(PPh$_3$)$_4$(3.51mg,3.04μmol)添加至中间体108E(35mg,0.061mmol)、2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯酚(17.36mg,0.073mmol)及K_2CO_3(20.99mg,0.152mmol)于1,4-二噁烷(4ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在85℃下搅拌3小时,经由硅藻土床过滤,且将滤液蒸发至干燥以得到粗物质。粗化合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:652.4$[M+H]^+$。

[2174] 实施例109

[2175] 将TFA(0.047ml,0.614mmol)添加至中间体109A(40mg,0.061mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,蒸发至干燥,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗物质,得到标题化合物(1.2mg,22%)。LC-MS m/z:552.3$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.70分钟/1.48分钟。(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.8(s,1H),9.4-9.2(m,1H),8.7-8.6(m,1H),8.2-8.1(m,1H),7.6-7.5(m,1H),7.4-7.3(m,1H),7.2-7.1(m,1H),7.1-7.0(m,2H),4.7-4.5(m,2H),4.4-4.3(m,2H),3.9-3.8(m,1H),2.3(s,3H),1.9-1.8(m,2H),1.7-1.6(m,2H),1.5(m,1H),1.2-1.1(m,1H),0.9-0.8(m,2H),0.4-0.3(m,2H)。

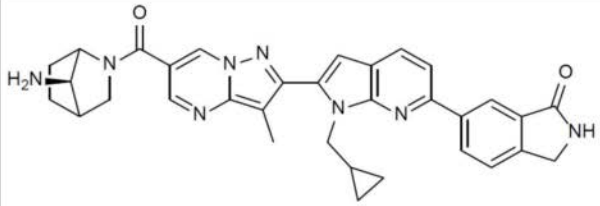
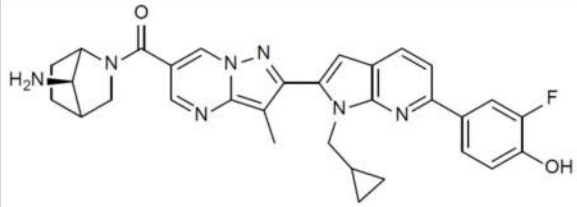
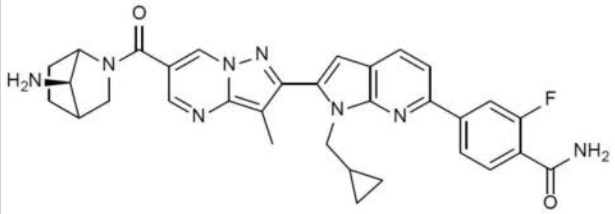
[2176] 遵循与实施例109的化合物类似的制备程序通过中间体108E与适当硼酸(boronate acid)的铃木偶合来制备表13中的实施例110至112的化合物。

[2177] 表13

[2178]

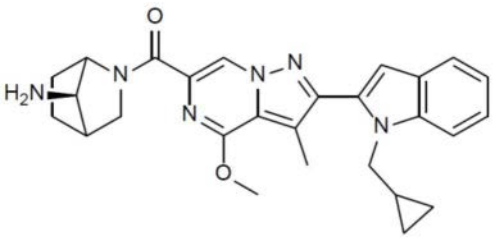
实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z $[M+H]^+$; HPLC保留时间1 (HPLC方法1), HPLC保留时间2 (HPLC方法2),

[2179]

110	 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：573.3, 1.346分钟(方法A)，1.341分钟(方法B)
111	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)甲酮 分析资料：552.3, 1.626分钟(方法A)， 1.481分钟(方法B)
112	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：579.3, 1.567分钟(方法A)， 1.366分钟(方法B)

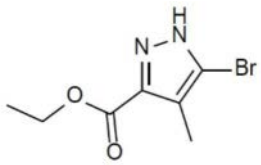
[2180] 实施例113

[2181] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲酮

[2182] 

[2183] 中间体113A

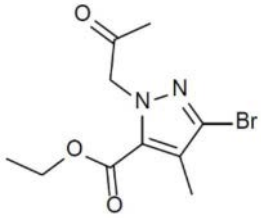
[2184] 乙基-5-溴-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸酯:

[2185] 

[2186] 将溴(3.34ml,64.9mmol)添加至4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(10.0g,64.9mmol)于水(50ml)中的搅拌悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用EtOAc(50ml)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(20ml)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液。使用硅胶柱(120g,Redisep® SiO_2柱,用10% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,以获得呈白色固体状的标题化合物(9.0g,60%)。LC-MS m/z:231.0$[M-H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:14.08(br s,1H),4.32(q,J=7.03Hz,2H),2.16(s,3H),1.31(t,J=7.03Hz,3H)。

[2187] 中间体113B

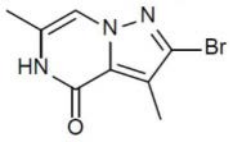
[2188] 乙基-3-溴-4-甲基-1-(2-氧代丙基)-1H-吡唑-5-甲酸酯(A2115-423)

[2189] 

[2190] 将K_2CO_3(6.40g,46.3mmol)添加至中间体113A(9.0g,38.6mmol)于DMF(30ml)中的搅拌溶液中,随后添加1-氯丙-2-酮(3.25ml,38.6mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌1小时,用水(20ml)稀释且用EtOAc(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩滤液。使用硅胶柱(120g,Redisep® SiO_2柱,用14% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到6.5g呈灰白色固体状的标题化合物(58%)。LC-MS m/z:288.9$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:5.38(s,2H),4.26(q,J=7.03Hz,2H),2.18(d,J=1.00Hz,6H),1.28(t,J=7.03Hz,3H)。

[2191] 中间体113C

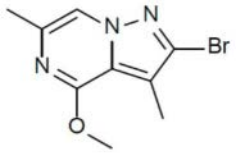
[2192] 2-溴-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮

[2193] 

[2194] 将乙酸铵(34.7g,450mmol)添加至中间体113B(6.5g,22.48mmol)于乙酸(15.0m)中的搅拌溶液中。将反应混合物在120℃下搅拌16小时,用水(100ml)稀释,且滤出所得固体并在真空下干燥,获得4.2g呈灰白色固体状的标题化合物(77%)。LC-MS m/z:240.1$[M-H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:11.28(br,s,1H),7.42(s,1H),2.34(s,3H),2.07(s,3H)。

[2195] 中间体113D

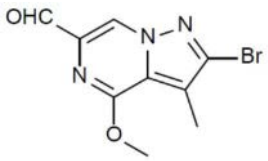
[2196] 2-溴-4-甲氧基-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪(A2115-429-1)

[2197] 

[2198] 将$POCl_3$(2.310ml,24.79mmol)添加至中间体113C(2.0g,8.26mmol)中。将反应混合物溶液在115℃下搅拌2小时,浓缩至干燥,获得呈棕色固体状的中间体2-溴-4-氯-3,6-二甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪。LC-MS保留时间:1.72分钟;m/z:259.9$[M+H]^+$。在0℃下将于甲醇中的甲醇钠(5.4M,7.65ml,41.3mmol)添加至于甲醇(5ml)中的上文所获得的粗产物中,且将反应混合物在室温下搅拌16小时,用水(20ml)稀释且用EtOAc(2×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。使用硅胶柱(24g,Redisep® SiO_2柱,用14% EtOAc/正己烷洗脱)纯化粗产物,得到1.8g呈棕色固体状的标题化合物(85%)。LC-MS m/z:256.0$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.12(s,1H),4.01(s,3H),2.43-2.33(m,6H)。

[2199] 中间体113E

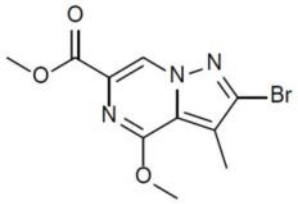
[2200] 2-溴-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲醛

[2201] 

[2202] 将二氧化硒(1.430g,12.89mmol)添加至中间体113D(3.0g,11.71mmol)于1,4-二噁烷(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在110℃下搅拌16小时,经由硅藻土床过滤,且浓缩滤液以获得2g粗标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:270.0$[M+H]^+$。

[2203] 中间体113F

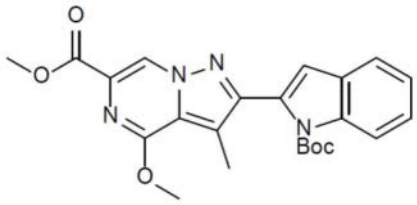
[2204] 甲基-2-溴-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸酯

[2205] 

[2206] 将过硫酸氢钾(5.92g,9.63mmol)添加至中间体113E(2.0g,7.41mmol)于MeOH(8ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在70℃下搅拌6小时,在减压下浓缩。由此获得的残余物经用水(10ml)稀释且用EtOAc(2×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用14% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到0.32g呈灰白色固体状的标题化合物(14%)。LC-MS m/z:300$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.90(s,1H),4.09(s,3H),3.88(s,3H),2.34(s,3H)。

[2207] 中间体113G

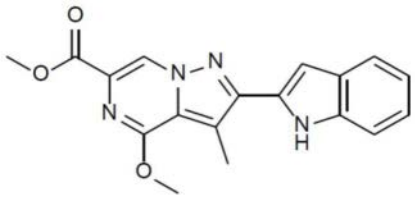
[2208] 甲基-2-(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸酯

[2209] 

[2210] 将(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)硼酸(239mg,0.916mmol)及于水中的磷酸三钾(2M,1.041ml,2.083mmol)添加至中间体113F(250mg,0.833mmol)于1,4-二噁烷(4ml)中的搅拌溶液中。用氩气对溶液脱气,且将Pd(Ph$_3$)$_4$(67.4mg,0.058mmol)添加至此溶液中。将反应混合物在100℃下搅拌10小时,用水(10ml)稀释,且用10% MeOH/DCM(2×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以得到标题化合物(280mg,粗)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS m/z:437.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm:9.01(s,1H),7.65-7.01(m,5H),4.13(s,3H),3.90(s,3H),2.70(s,3H),1.24(s,9H)。

[2211] 中间体113H

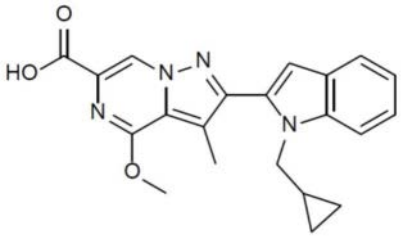
[2212] 甲基-2-(1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸酯

[2213] 

[2214] 将TFA(0.494ml,6.42mmol)添加至中间体113G(280mg,0.642mmol)于DCM(5ml)中的搅拌悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩以移除过量TFA,且由此获得的残余物经用水(5ml)稀释且用DCM(2×15ml)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO$_3$溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到160mg呈棕色固体状的标题化合物(56%)。LC-MS m/z:337.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d$_4$)δppm:8.82(s,1H),7.68-7.53(m,4H),6.92(s,1H),4.21(s,3H),3.98(s,3H),2.72(s,3H)。

[2215] 中间体113I

[2216] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸

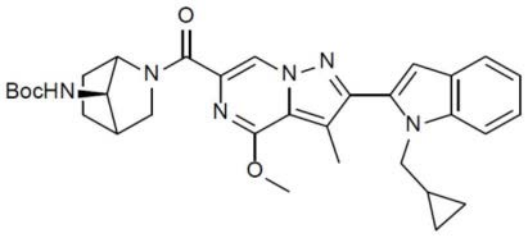
[2217] 

[2218] 将氢化钠(23.19mg,0.580mmol)添加至中间体113H(130mg,0.387mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌5分钟,随后添加(溴甲基)环丙烷(62.6mg,0.464mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用1N HCl、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩滤液,得到呈棕色固体状的粗标题化合物(140mg)。LC-MS m/z:377[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,

DMSO-d_6)δppm:11.66(s,1H),8.84(s,1H),7.71-7.27(m,4H),6.85(s,1H),4.40(d,J＝6.53Hz,2H),4.14(s,3H),2.73(s,3H),0.86(s,1H),0.25-0.39(m,2H),0.15(q,J＝4.69Hz,2H)。

[2219] 中间体113J

[2220] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2221] 

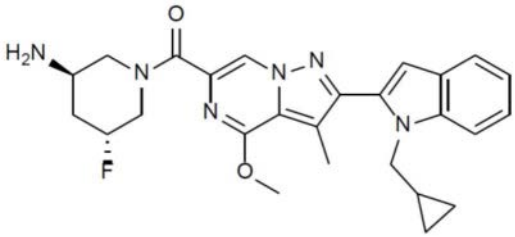
[2222] 将HATU(106mg,0.279mmol)、((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(47.4mg,0.223mmol)及DIPEA(0.065ml,0.372mmol)添加至中间体113I(70mg,0.186mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液以得到粗标题化合物(70mg)。LC-MS m/z:571.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.82(dd,J＝4.27,1.25Hz,1H),8.67-8.60(m,1H),7.61-7.57(m,2H),7.21-7.06(m,2H),6.87(s,1H),4.46 -4.36(m,3H),4.16-4.08(m,3H),3.58-3.48(m,1H),3.39-3.35(m,1H),3.29-3.21(m,2H),2.72-2.68(m,1H),2.58-2.55(m,2H),2.46-2.42(m,2H),1.98-1.82(m,1H),1.31-1.48(m,9H),0.92-0.86(m,1H),0.50(dd,J＝8.03,1.51Hz,2H),0.13-0.33(m,2H)。

[2223] 实施例113

[2224] 将TFA(0.094ml,1.227mmol)添加至中间体113J(70mg,0.123mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中。将所得溶液在室温下搅拌16小时,浓缩,且使用制备型LC-MS纯化由此获得的粗物质。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到14.7mg标题化合物(25%)。LC-MS m/z:471.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.067分钟(方法G),1.780分钟(方法F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.72-8.56(m,1H),7.62(t,J＝7.5Hz,2H),7.22(t,J＝7.6Hz,1H),7.13-7.04(m,1H),6.83(s,1H),4.57(br,s,1H),4.39(br d,J＝6.6Hz,2H),4.16-4.04(m,3H),3.90(s,2H),3.63-3.51(m,1H),3.19(br,s,1H),3.10(br,d,J＝11.7Hz,1H),2.54(s,3H),2.26-2.04(m,2H),2.01-1.84(m,2H),1.46-1.34(m,1H),1.15-1.02(m,1H),0.29(br,d,J＝8.1Hz,2H),0.14(br,d,J＝4.6Hz,2H)。

[2225] 实施例114

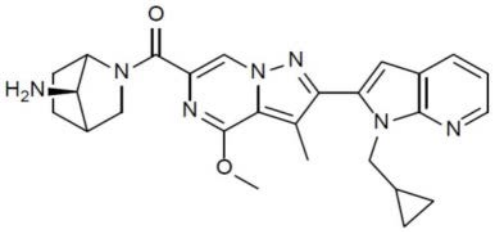
[2226] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲酮

[2227] 

[2228] 遵循与实施例113的化合物类似的制备程序通过使中间体113I与适当胺偶合来制备实施例114的化合物。LC-MS m/z:477.3[M+H]$^+$,LC-MS保留时间:1.7分钟(UPLC)。

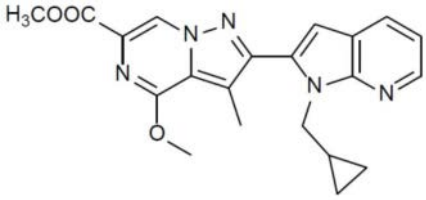
[2229] 实施例115

[2230] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)甲酮

[2231] 

[2232] 中间体115A

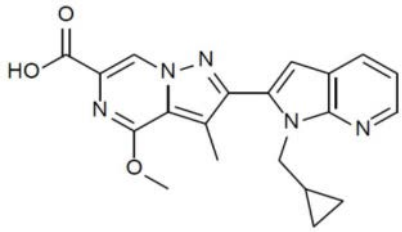
[2233] 甲基-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸酯

[2234] 

[2235] 将1-(环丙基甲基)-2-(三甲基锡烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体7,167mg,0.500mmol)添加至中间体113F(150mg,0.500mmol)于1,4-二噁烷(3ml)中的搅拌溶液中。用氩气对反应混合物脱气,随后添加Pd$(Ph_3)_4$(57.8mg,0.050mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌16小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩以获得粗标题化合物(200mg)。LC-MS m/z:392.2[M+H]$^+$。

[2236] 中间体115B

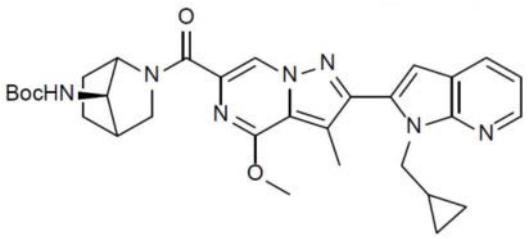
[2237] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酸

[2238] 

[2239] 将于水中的氢氧化钠(1.277ml,2.55mmol)添加至中间体115A(200mg,0.511mmol)于THF(3ml)中的搅拌溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时,用1N HCl(3.0ml)酸化且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液。由此获得的化合物用乙醚(5ml)洗涤以移除杂质,且干燥以得到标题化合物(110mg)。LC-MS m/z:378.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:13.31-13.14(m,1H),8.90(s,1H),8.40(s,1H),7.72-7.14(m,2H),6.89(s,1H),4.62-4.48(m,2H),4.36-4.08(m,3H),2.43-2.22(m,3H),1.05-0.97(m,1H),0.57-0.32(m,2H),0.30-0.12(m,2H)。

[2240] 中间体115C

[2241] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2242] 

[2243] 将HATU(76mg,0.199mmol)、((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(33.8mg,0.159mmol)及DIPEA(0.046ml,0.265mmol)添加至中间体115B(50mg,0.132mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep® SiO_2柱,用4%甲醇/DCM洗脱)纯化粗产物,得到标题化合物(0.050g,66%)。LC-MS m/z:572.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.68(s,1H),8.35-8.33(m,1H),8.09-8.04(m,1H),7.68-7.51(m,1H),7.20-7.14(m,1H),6.89(s,1H),4.53-4.43(m,2H),4.12(s,3H),4.10-4.06(m,1H),3.72 -3.47(m,3H),2.69(s,3H),1.97-1.82(m,3H),1.40-1.29(m,9H),1.26-1.21(m,2H),1.20-1.10(m,1H),0.34-0.16(m,4H)。

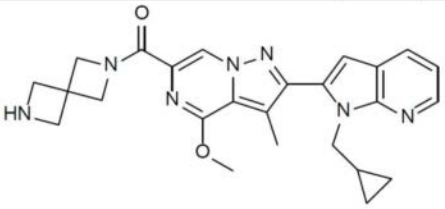
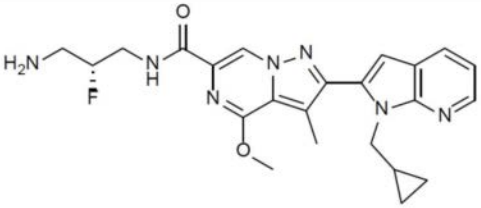
[2244] 实施例115

[2245] 将TFA(0.067ml,0.875mmol)添加至中间体115C(50mg,0.087mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中。将所得溶液在室温下搅拌16小时,浓缩,且使用制备型LC-MS纯化由此获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到17.5mg标题化合物(42%)。LC-MS m/z:472.3$[M+H]^+$,保留时间:1.78分钟(方法G),1.338分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.65(s,1H),8.34(dd,J=1.5,4.6Hz,1H),8.06(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),7.17(dd,J=4.6,7.8Hz,1H),6.89(s,1H),4.54-4.44(m,3H),4.20(s,1H),4.16-4.05(m,3H),3.60(d,J=10.3Hz,1H),3.56-3.51(m,1H),3.17(s,1H),3.09(d,J=11.2Hz,1H),2.61-2.55(m,3H),2.24-2.06(m,2H),2.01-1.83(m,2H),1.64-1.34(m,1H),1.25-1.12(m,1H),0.33-0.16(m,4H)。

[2246] 遵循与实施例115的化合物类似的制备程序通过中间体115B与适当胺的偶合来制备表14中的实施例116及117的化合物。

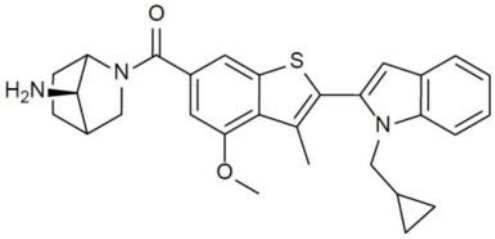
[2247] 表14

[2248]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z [M+H]+；HPLC保留时间(HPLC方法)
116	 (2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-基)(2,6-二氮螺[3.3]庚-2-基)甲酮 分析资料：472.3, 1.4分钟(方法F)
117	 (R)-N-(3-氨基-2-氟丙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡嗪-6-甲酰胺 分析资料：452.3, 1.6分钟(方法G)

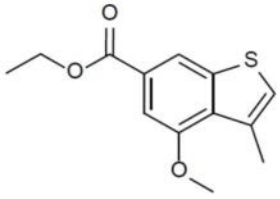
[2249] 实施例118

[2250] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[2251] 

[2252] 中间体118A

[2253] 乙基-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸酯

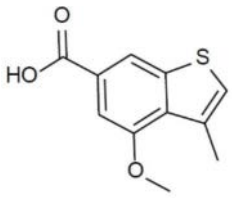
[2254] 

[2255] 将K_2CO_3(1.404g,10.16mmol)添加至4-羟基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯(1.2g,5.08mmol;美国公开案20080280875)于DMF(6m)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌10分钟,随后添加碘代甲烷(0.381ml,6.09mmol)。将反应混合物在室温下进一步搅拌5小时,倒入水(70ml)中且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(50ml)及盐水溶液

(50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥。使用硅胶柱,使用EtOAc/己烷的梯度纯化由此获得的残余物。在15% EtOAc/己烷下分离产物,收集所需洗脱份,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到呈黄色固体状的标题化合物(900mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.16(s,1H),7.48(s,1H),7.31(s,1H),4.23-4.46(m,2H),3.94(s,3H),2.54-2.59(m,3H),1.29-1.44(m,3H)。

[2256] 中间体118B

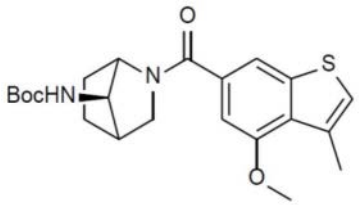
[2257] 4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸

[2258] 

[2259] 将于水(2ml)中的氢氧化锂(201mg,8.39mmol)添加至中间体118A(700mg,2.80mmol)于乙醇(5ml)及THF(5ml)的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,添加水(10ml),且使用1.5N HCl水溶液将反应混合物的pH调整为pH 2。通过真空过滤收集由此获得的固体,得到4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸(620mg,80%)。LC-MS m/z:221.1$[M-H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:12.9(br,1H),8.12(d,J=1.51Hz,1H),7.45(s,1H),7.32(d,J=1.00Hz,1H),3.93(s,3H),2.57(d,J=1.00Hz,3H)。

[2260] 中间体118C

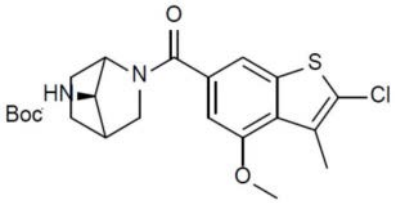
[2261] 叔丁基-((7R)-2-(4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2262] 

[2263] 将HATU(1591mg,4.18mmol)、DIPEA(1.462ml,8.37mmol)及((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(592mg,2.79mmol)添加至中间体118B(620mg,2.79mmol)于DMF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下进一步搅拌17小时,添加水(30ml),且用EtOAc(2×25ml)萃取反应混合物。将合并的有机层用水(25ml)及盐水(50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(800mg,60%)。LC-MS m/z:417.3$[M+H]^+$。

[2264] 中间体118D

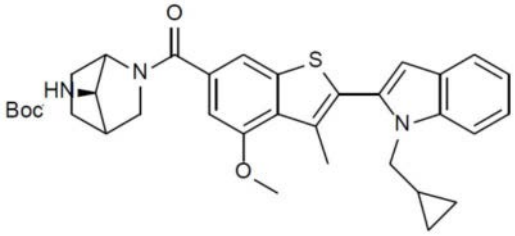
[2265] 叔丁基-((7R)-2-(2-氯-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2266] 

[2267] 在-78℃下将LDA(0.6ml,0.120mmol)添加至中间体118C(50mg,0.120mmol)于THF(4ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物搅拌30分钟。添加全氯乙烷(28.7mg,0.120mmol)于THF(4ml)的溶液,且将反应混合物进一步搅拌5小时。稍后,使反应混合物升温至室温,用氯化铵水溶液(25ml)淬灭,且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(25ml)及盐水(50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(50mg,60%)。LC-MS m/z:451.2$[M+H]^+$。

[2268] 中间体118E

[2269] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2270] 

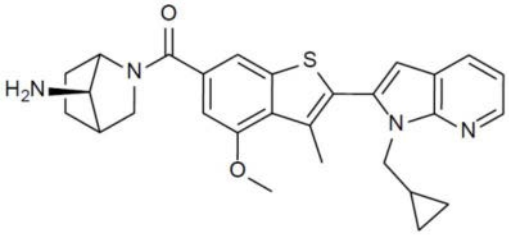
[2271] 将K_2CO_3(92mg,0.665mmol)于水(1ml)中的溶液添加至中间体118D(100mg,0.222mmol)及1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚(中间体-10,65.9mg,0.222mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌溶液中,随后在氩气氛围下添加四(三苯基膦)钯(0)。将反应混合物在120℃下加热且搅拌17小时,使其冷却至室温,添加水(10ml),且用EtOAc(2×15ml)萃取。将合并的有机层用水(15ml)及盐水(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(120mg,85%)。LC-MS m/z:586.3$[M+H]^+$。

[2272] 实施例118

[2273] 将TFA(0.158ml,2.049mmol)添加至中间体118E(120mg,0.205mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,且使用反相柱色谱纯化由此获得的粗产物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(2.2mg,2%)。LC-MS m/z:486.3$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.8分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.79-7.54(m,3H),7.23(t,J=7.7Hz,1H),7.14-7.06(m,1H),7.06-6.88(m,1H),6.64(s,1H),4.07-3.99(m,2H),3.97-3.91(m,3H),3.76-3.71(m,1H),3.61-3.56(m,1H),3.51-3.47(m,1H),3.18(br,d,J=10.8Hz,1H),2.55(s,2H),2.48-2.41(m,3H),2.04-1.81(m,3H),1.62(br,d,J=1.0Hz,1H),1.23(s,1H),0.98(br,s,1H),0.38-0.22(m,2H),0.10(br,d,J=2.9Hz,2H)。

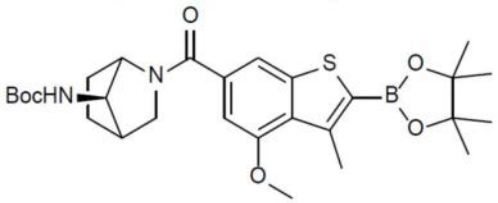
[2274] 实施例119

[2275] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[2276] 

[2277] 中间体119A

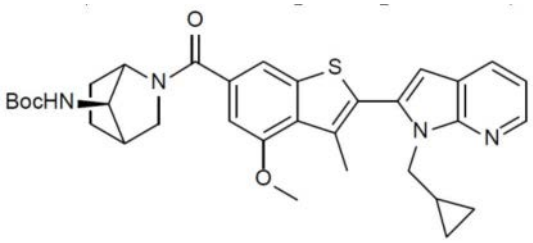
[2278] 叔丁基-((7R)-2-(4-甲氧基-3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2279] 

[2280] 在-78℃下于氩气氛围下将LDA(1.2ml,0.480mmol)逐滴添加至中间体118C(200mg,0.480mmol)于THF(4ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌45分钟,随后添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(0.100ml,0.480mmol)。将反应混合物进一步搅拌1小时,使其升温至室温,用氯化铵水溶液(25ml)淬灭且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(25ml)及盐水溶液(50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(200mg,粗)。LC-MS m/z:543$[M+H]^+$。

[2281] 中间体119B

[2282] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2283] 

[2284] 将K_2CO_3(184mg,1.330mmol)于水(1ml)中的溶液添加至中间体119A(200mg,0.443mmol)及1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(132mg,0.443mmol)于二噁烷(6ml)中的搅拌溶液中,随后在氩气氛围下添加$PdCl_2$(dppf)(20.23mg,0.028mmol)。将反应混合物加热至85℃且搅拌17小时,使其冷却至室温,添加水(10ml),且用EtOAc(2×15ml)萃取。将合并的有机层用水(15ml)及盐水(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(200mg,粗)。LC-MS m/z:587.4$[M+H]^+$。

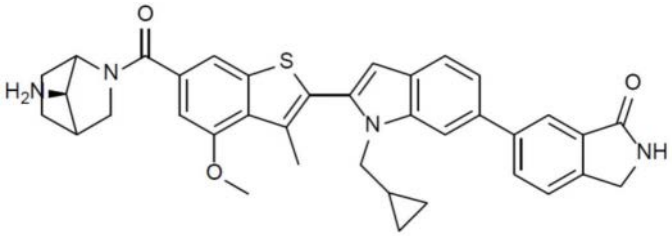
[2285] 实施例119

[2286] 将TFA(0.263ml,3.41mmol)添加至中间体119B(200mg,0.341mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,且使用制备型HPLC纯化由此获得的残余物。使用RP-HPLC进一步纯化经纯化产物,得到标题化合物(16.2mg,9%)。LC-MS m/z:487.2$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.4分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.38-8.27(m,1H),8.10-7.96(m,1H),7.76-7.58(m,1H),7.22-7.10(m,1H),

7.03-6.90(m,1H),6.74-6.65(m,1H),4.17-4.09(m,2H),3.99-3.87(m,4H),3.70(s,1H),3.52-3.48(m,1H),3.17(br,d,J＝1.2Hz,1H),3.09-3.00(m,1H),2.58-2.53(m,1H),2.48-2.42(m,3H),2.23-2.09(m,1H),2.03-1.86(m,3H),1.79-1.64(m,1H),1.45-1.30(m,1H),1.07-0.95(m,1H),0.34-0.24(m,2H),0.19-0.10(m,2H)。

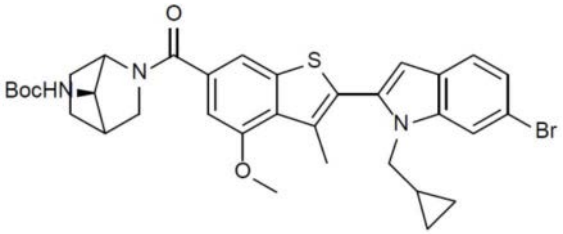
[2287] 实施例120

[2288] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2289] 

[2290] 中间体120A

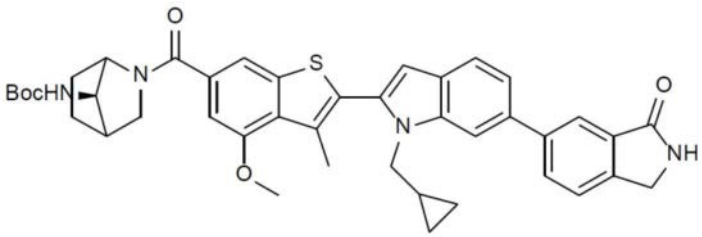
[2291] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2292] 

[2293] 将K_2CO_3(2.293g,16.59mmol)于水(8ml)中的溶液添加至中间体119A(3g,5.53mmol)、6-溴-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吲哚(中间体-12,2.079g,5.53mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.339g,0.415mmol)于二噁烷(50ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃且搅拌14小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,将水(50ml)添加至反应混合物中,且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将滤液浓缩至干燥。使用硅胶柱,使用EtOAc/己烷的梯度纯化由此获得的残余物。在45% EtOAc/己烷下分离产物,收集所需洗脱份,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(1.2g,33%)。LCMS m/z:666.4$[M+2H]^+$。

[2294] 中间体120B

[2295] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2296] 

[2297] 将K_2CO_3(24.95mg,0.181mmol)于水(1ml)中的溶液添加至中间体120A(40mg,0.060mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(15.59mg,

0.060mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌溶液中,随后在氩气氛围下添加$PdCl_2$(dppf)DCM加合物(3.30mg,4.51μmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌14小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,添加水(10ml)且用EtOAc(2×10ml)萃取反应混合物。将合并的有机萃取物用(20ml)及盐水(20ml)水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将滤液蒸发至干燥,得到标题化合物(40mg,粗)。LC-MS m/z:715$[M-H]^+$。

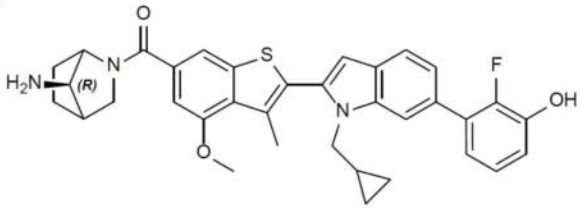
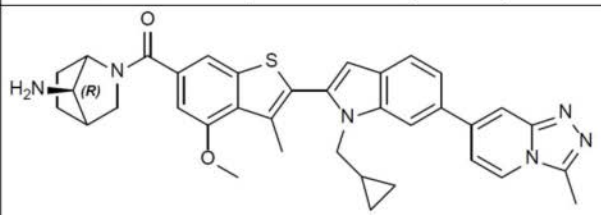
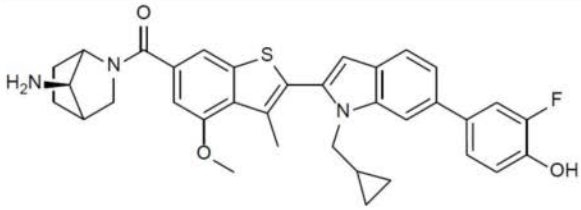
[2298] 实施例120

[2299] 将TFA(0.043ml,0.558mmol)添加至中间体120B(40mg,0.056mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(2.8mg,8%)。LC-MS m/z:617.4$[M-H]^+$。LC-MS保留时间:1.5分钟(方法F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.60(s,1H),8.06-7.96(m,3H),7.75-7.65(m,2H),7.63(s,1H),7.48(d,J=8.3Hz,1H),7.03-6.91(m,1H),6.69(s,1H),4.44(s,3H),4.22-4.12(m,2H),3.96(s,4H),3.71(br,s,1H),3.49(br,d,J=1.5Hz,1H),3.18(br,d,J=0.7Hz,1H),3.09-3.03(m,1H),2.20(br,s,1H),2.04-1.81(m,3H),1.76-1.69(m,1H),1.45-1.36(m,1H),1.23(s,2H),1.10-1.02(m,1H),0.35(br,d,J=8.1Hz,2H),0.14(br,d,J=3.2Hz,2H)。

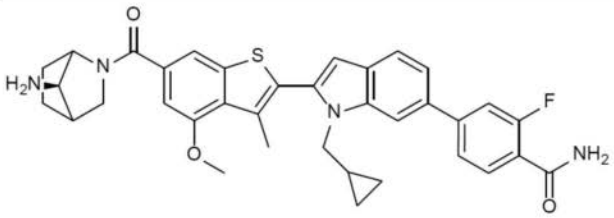
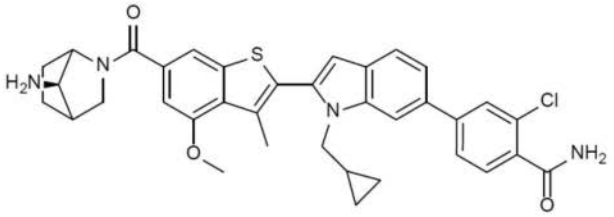
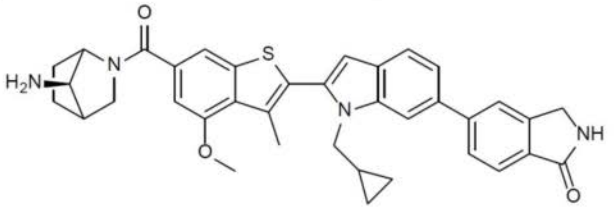
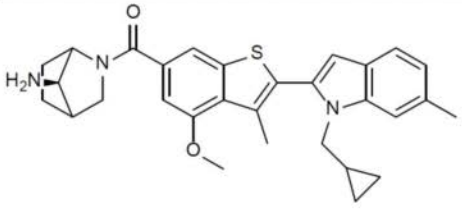
[2300] 遵循与实施例120的化合物类似的制备程序通过中间体120A与适当硼酸的铃木偶合来制备表15中的实施例121至129的化合物。

[2301] 表15

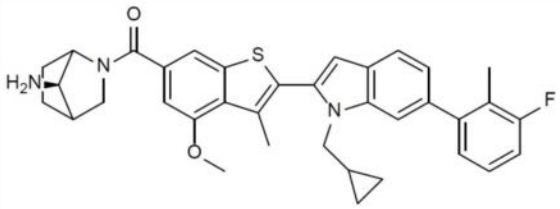
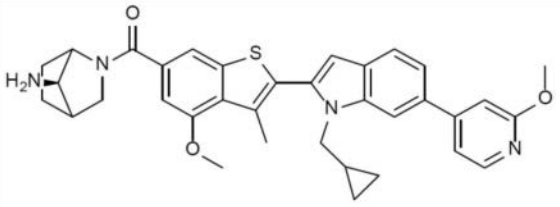
[2302]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
121	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮 分析资料：596.3, 2.075分钟(方法E)
122	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮 分析资料：617.3, 1.7分钟(方法E)
123	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮 分析资料：596.3, 2.0分钟(方法E)

[2303]

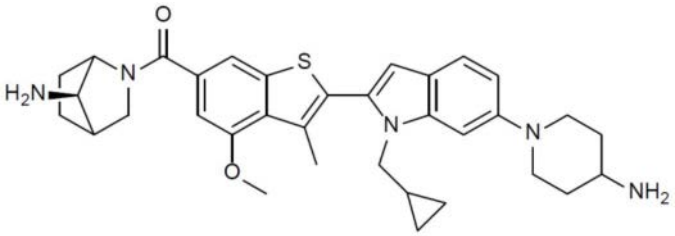
124	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：623.3, 1.8分钟(方法E)
125	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺 分析资料：639.3, 1.8分钟(方法E)
126	 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：617.3, 1.7分钟(方法E)
127	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮 分析资料：500, 2.3分钟(方法E)

[2304]

128	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮 分析资料: 594.3, 2.6分钟(方法E)
129	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮 分析资料: 593, 2.0分钟(方法E)

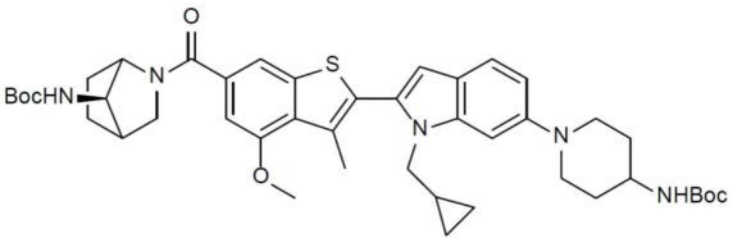
[2305] 实施例130

[2306] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[2307] 

[2308] 中间体130A

[2309] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2310] 

[2311] 将碳酸铯(147mg,0.451mmol)、RUPHOS(35.1mg,0.075mmol)及$Pd_2(dba)_3$(13.78mg,0.015mmol)添加至中间体120A(100mg,0.150mmol)及哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(30.1mg,

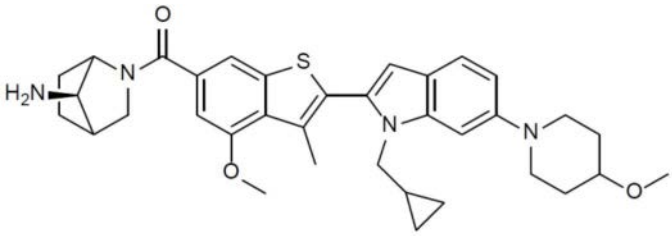
0.150mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气脱气5分钟,在110℃下搅拌16小时,冷却至室温,添加水(10ml),且用EtOAc(2×10ml)萃取反应混合物。将合并的有机萃取物用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物100mg(粗)。LC-MS m/z:784.5[M-H]$^+$。

[2312] 实施例130

[2313] 将TFA(0.5ml)添加至中间体130A(100mg)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物在室温下搅拌17小时。在减压下将挥发物蒸发至干燥,且使用RP-HPLC纯化由此获得的残余物,得到标题化合物(9.4mg,13%)。LC-MS m/z:584.3[M-H]$^+$。LCMS保留时间:1.5分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.13(br,d,J=4.2Hz,1H),8.03-7.85(m,4H),7.76-7.59(m,1H),7.45(d,J=8.3Hz,1H),7.11-7.04(m,1H),7.04-6.93(m,1H),6.90(br,d,J=7.6Hz,1H),6.50(s,1H),4.56-4.12(m,3H),4.03-3.92(m,3H),3.81-3.73(m,2H),3.63-3.55(m,1H),3.20(br,d,J=11.5Hz,1H),2.87-2.76(m,2H),2.46-2.41(m,2H),2.04-1.81(m,4H),1.74-1.59(m,2H),1.02-0.89(m,1H),0.37-0.26(m,2H),0.14-0.03(m,2H)。

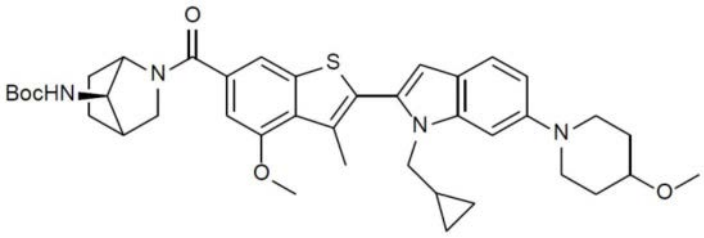
[2314] 实施例131

[2315] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[2316] 

[2317] 中间体131A

[2318] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2319] 

[2320] 将2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPHOS,10.76mg,0.023mmol)、叔丁醇钾(10.13mg,0.090mmol)及乙酸钯(II)(3.04mg,0.014mmol)添加至中间体120A(30mg,0.045mmol)及4-甲氧基哌啶(5.20mg,0.045mmol)于二噁烷(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在氩气下脱气5分钟,且接着在110℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,添加水(10ml),且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将滤液蒸发至干燥,得到标题化合物100mg(粗)。LC-MS m/z:699.5[M+H]$^+$。

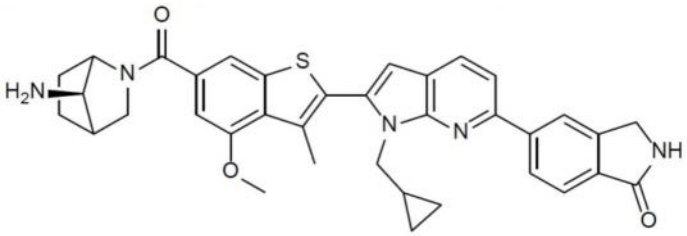
[2321] 实施例131

[2322] 将TFA(0.5ml)添加至中间体131A(100mg)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混

合物在室温下搅拌17小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗化合物,得到标题化合物(6.6mg,18%)。LC-MS m/z:599.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.1分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.72-7.57(m,1H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.03(s,1H),6.99-6.92(m,1H),6.87(dd,J=9.0,1.2Hz,1H),6.48(s,1H),4.01-3.91(m,5H),3.75(br,s,1H),3.54-3.47(m,3H),3.29(s,4H),3.21(br,d,J=1.7Hz,1H),3.08(br,d,J=10.8Hz,1H),2.96-2.86(m,3H),2.46-2.42(m,3H),2.28-2.20(m,1H),2.03-1.84(m,4H),1.79-1.53(m,3H),1.46-1.37(m,1H),1.02-0.89(m,1H),0.38-0.25(m,2H),0.08(br,d,J=3.4Hz,2H)。

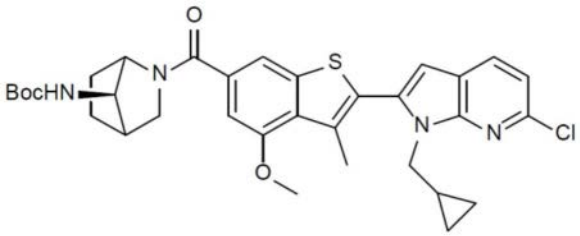
[2323] 实施例132

[2324] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并-[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2325] 

[2326] 中间体132A

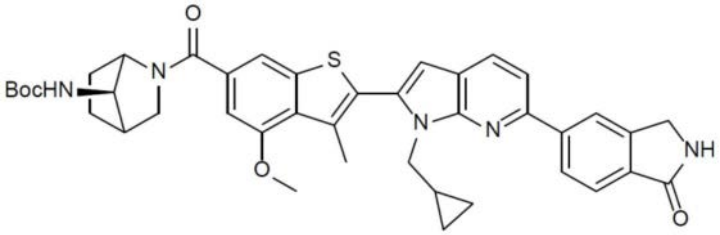
[2327] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2328] 

[2329] 将于水(0.5ml)中的6-氯-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体3,800mg,2.406mmol)及碳酸钾(831mg,6.01mmol)添加至中间体119A(1696mg,3.13mmol)于1,4-二噁烷(15ml)中的经脱气溶液中,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(118mg,0.144mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌10小时,用水(5m)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用80% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到呈棕色固体状的标题化合物(0.55g,36%)。LC-MS m/z:621.3[M+H]$^+$。

[2330] 中间体132B

[2331] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2332] 

[2333] 将于水(0.3ml)中的5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(37.5mg,0.145mmol)、磷酸三钾(64.1mg,0.302mmol)添加至中间体132A(75mg,0.121mmol)于1,4-二噁烷(2ml)中的经脱气溶液中,随后添加XPHOS Pd G2(5.30mg,7.24μmol)。将所得溶液加热至80℃且搅拌10小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液。使用硅胶柱(12g,Redisep® SiO_2柱,用80% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到呈棕色固体状的标题化合物(35mg,40%)。LC-MS m/z:718.4$[M+H]^+$。

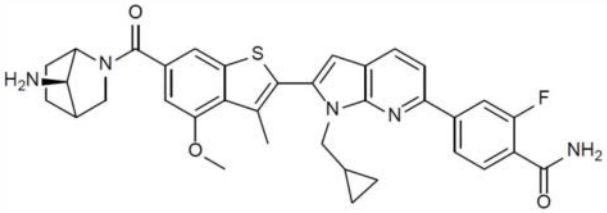
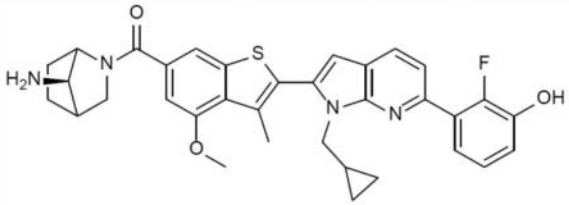
[2334] 实施例132

[2335] 在室温下将TFA(0.032ml,0.418mmol)添加至中间体132B(30mg,0.042mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物进一步搅拌16小时,浓缩,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(0.013g,48%)。LC-MS m/z:618.3$[M+H]^+$。HPLC保留时间:6.9分钟(方法C)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.34-8.44(m,2H),8.12(d,J=8.07Hz,1H),7.92(d,J=7.83Hz,1H),7.82-7.87(m,1H),7.65(s,1H),6.97 -7.11(m,1H),6.69(s,1H),4.60(s,2H),4.31(br,d,J=6.85Hz,2H),4.04(s,3H),3.73-3.83(m,1H),3.56-3.71(m,1H),2.69-2.90(m,1H)2.59(s,3H),1.93-2.31(m,3H),1.10-1.24(m,1H),0.40(br,d,J=8.07Hz,2H),0.25(br,d,J=5.62Hz,2H)。

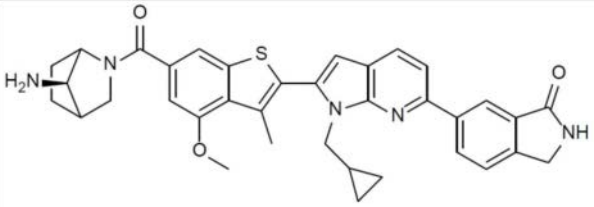
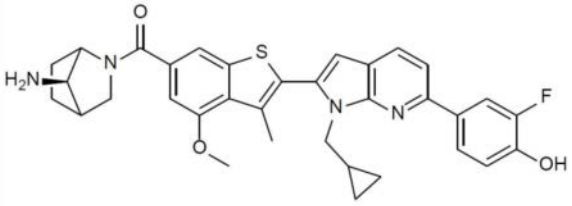
[2336] 遵循与实施例132的化合物类似的制备程序通过中间体132A与适当硼酸的铃木偶合来制备表16中的实施例133至136的化合物。

[2337] 表16

[2338]

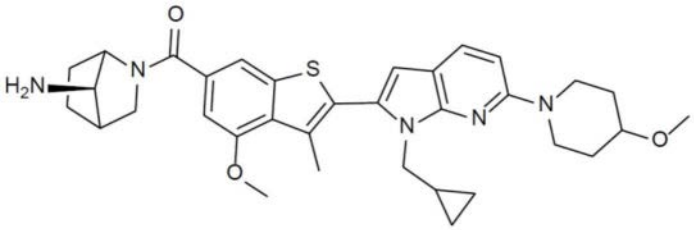
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
133	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：624.4, 2.9分钟(UPLC)
134	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻

[2339]

	吩-6-基)甲酮 分析资料: 597.3, 7.5分钟(方法C)
135	 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料: 618.2, 7.39分钟(方法C)
136	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮 分析资料: 597.3, 7.0分钟(方法C)

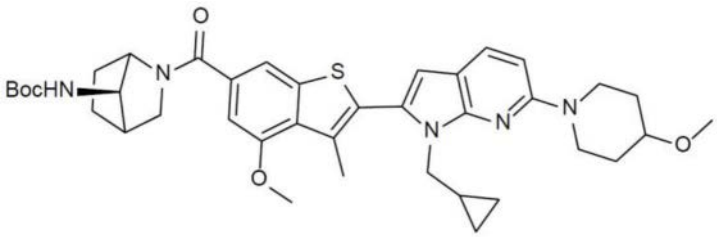
[2340] 实施例137

[2341] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[2342] 

[2343] 中间体137A

[2344] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2345] 

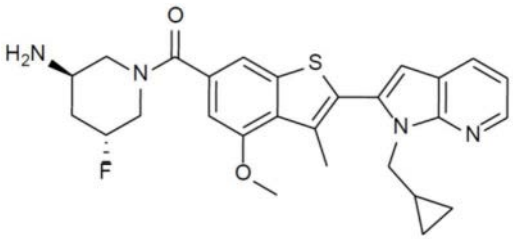
[2346] 将4-甲氧基哌啶(19.47mg,0.169mmol)、叔丁醇钾(25.3mg,0.225mmol)、$Pd(OAc)_2$(7.59mg,0.034mmol)及XPHOS(32.2mg,0.068mmol)添加至中间体132A(70mg,0.113mmol)于1,4-二噁烷(2ml)中的经脱气搅拌溶液。将反应混合物加热至110℃且搅拌16小时,浓缩,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液。使用硅胶柱(12g,Redisep®SiO_2柱,用5%甲醇/DCM洗脱)纯化所获得的粗产物,得到呈棕色固体状的标题化合物(40mg,50%)。LC-MS m/z:700$[M+H]^+$。

[2347] 实施例137

[2348] 将TFA (4.40μl,0.057mmol)添加至中间体137A(40mg,0.057mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗化合物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(11mg,31%)。LC-MS m/z:600.2$[M+H]^+$。LCMS保留时间:2.44分钟(方法C)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:7.76(d,J=8.56Hz,1H),7.58(s,1H),7.01-6.98(m,1H),6.74(d,J=8.80Hz,1H),6.42(s,1H),4.17-4.06(m,4H),3.98(s,3H),3.82-3.66(m,1H),3.58-3.49(m,1H),3.39(s,3H),3.35(s,1H),3.29-3.12(m,3H),2.57-2.47(m,4H),2.10-1.91(m,5H),1.77-1.53(m,3H),1.43-1.24(m,1H),1.17-1.02(m,1H),0.37-0.28(m,2H),0.23-0.04(m,2H)。

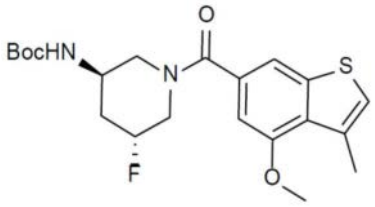
[2349] 实施例138

[2350] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[2351] 

[2352] 中间体138A

[2353] 叔丁基-((3R,5R)-5-氟-1-(4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-哌啶-3-基)氨基甲酸酯

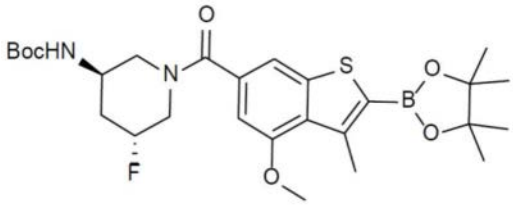
[2354] 

[2355] 将于DMF(14ml)中的HATU(1026mg,2.70mmol)及DIPEA(1.179ml,6.75mmol)添加至中间体118B(500mg,2.250mmol)及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(491mg,2.250mmol)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,添加水(30ml),且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(25ml)及盐水(50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥。使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用40% EtOAc/已烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(300mg,粗)。LC-MS m/z:421.2$[M-H]^+$。

[2356] 中间体138B

[2357] 叔丁基-((3R,5R)-5-氟-1-(4-甲氧基-3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

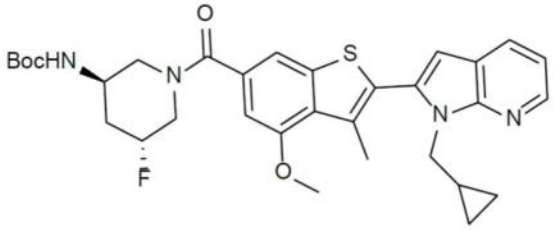
硼烷-2-基)苯并[b]噻吩-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2358] 

[2359] 在-78℃下于氩气氛围下将LDA(1ml,2mmol)逐滴添加至中间体138A(200mg,0.473mmol)于THF(13m)中的搅拌溶液中,将反应混合物搅拌45分钟,随后添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(0.4ml,0.473mmol)。将反应混合物搅拌1小时,使其升温至室温,用氯化铵水溶液(25ml)淬灭且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(25ml)及盐水(50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(200mg,粗)。LC-MS m/z:491.2[M-57+H]$^+$。

[2360] 中间体138C

[2361] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2362] 

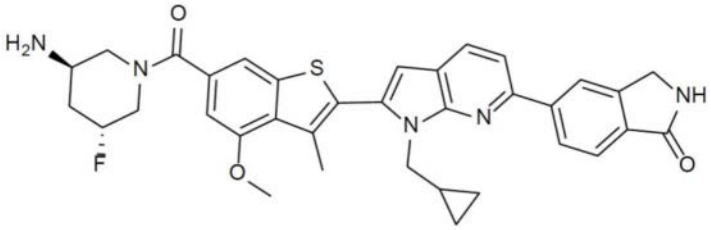
[2363] 将K_2CO_3(302mg,2.188mmol)于水(1ml)中的溶液添加至中间体138B(400mg,0.729mmol)及1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(217mg,0.729mmol)于二噁烷(4ml)中的搅拌溶液中,随后在氩气氛围下添加四(三苯基膦)钯(0)(63.2mg,0.055mmol)。将反应混合物加热至85℃且搅拌17小时,使其冷却至室温,添加水(10ml),且用EtOAc(2×15ml)萃取。将合并的有机层用水(15ml)及盐水(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到标题化合物(200mg,50%)。LC-MS m/z:593.3[M+H]$^+$。

[2364] 实施例138

[2365] 将TFA (0.260ml,3.37mmol)添加至中间体138C(200mg,0.337mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(13.8,8%)。LC-MS m/z:493.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.8分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.34(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),7.63(s,1H),7.31-6.99(m,2H),6.93(s,1H),6.69(s,1H),5.13 -4.58(m,3H),4.16(br,d,J=7.1Hz,3H),3.95(s,5H),3.10-2.79(m,1H),2.41-2.32(m,3H),1.98-1.69(m,1H),1.29-1.09(m,1H),1.06-0.94(m,1H),0.36-0.25(m,2H),0.15(br,d,J=4.6Hz,2H)。

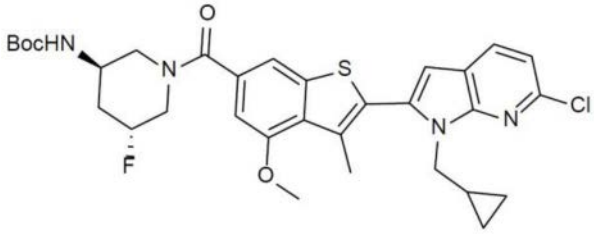
[2366] 实施例139

[2367] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2368] 

[2369] 中间体139A

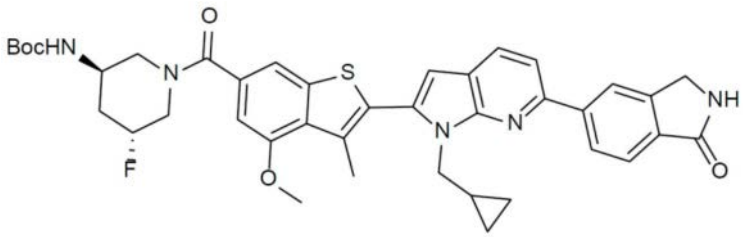
[2370] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2371] 

[2372] 将于水(0.8ml)中的6-氯-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体-3,0.8g,2.406mmol)及K_2CO_3(0.831g,6.01mmol)添加至中间体138B(1.583g,2.89mmol)于1,4-二噁烷(3ml)中的经脱气溶液中,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.118g,0.144mmol)。将反应混合物加热至90℃且搅拌16小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用80% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到呈棕色固体状的标题化合物(40mg,46%)。LC-MS m/z:627$[M+H]^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ ppm:8.10(d,J=8.53Hz,1H),7.63(s,1H),7.25(d,J=8.03Hz,1H),6.93(s,2H),6.75(s,1H),4.05(dt,J=14.68,7.47Hz,2H),3.95(br,s,6H),3.16-3.30(m,2H),2.44-2.48(m,4H),1.99(s,1H),1.41(br,s,9H),1.08(s,1H),0.34(br,d,J=6.53Hz,2H),0.15(br,d,J=6.02Hz,2H)。

[2373] 中间体139B

[2374] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2375] 

[2376] 将5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(37.2mg,0.144mmol)、K_2CO_3(63.5mg,0.299mmol)及XPHOS Pd G2(5.25mg,7.18μmol)添加至中间体139A(75mg,0.120mmol)于1,4-二噁烷(2ml)中的经脱气溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌10小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空下浓缩。使用硅胶柱(12g,Redisep®SiO_2柱,用80% EtOAc/正己烷洗

脱)纯化粗产物,得到呈棕色固体状的标题化合物(40mg,46%)。LC-MS m/z:724[M+H]$^+$。

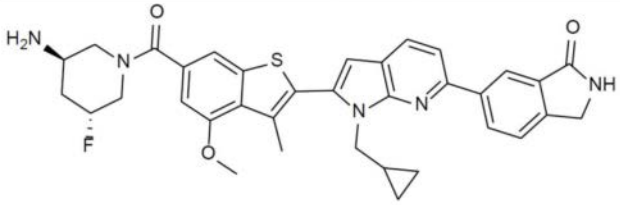
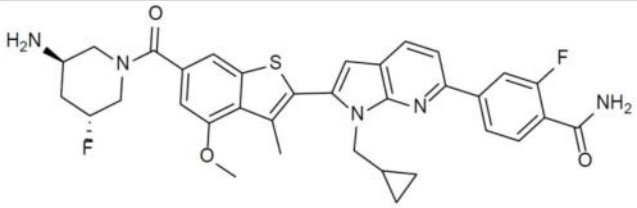
[2377] 实施例139

[2378] 将TFA(0.043ml,0.553mmol)添加至中间体139B(40mg,0.055mmol)于DCM(3.0ml)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩,且使用RP-HPLC纯化粗化合物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(10mg,28%)。LC-MS m/z:624.3[M+H]$^+$。HPLC保留时间:2.37分钟(方法I)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:8.40(s,1H),8.35(d,J=8.2Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.92(d,J=8.1Hz,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.56(d,J=1.0Hz,1H),6.99-6.93(m,1H),6.69(s,1H),4.83-4.73(m,3H),4.62-4.57(m,2H),4.01(s,3H),2.58(s,3H),2.45-2.36(m,1H),1.96-1.93(m,1H),1.75-1.57(m,1H),1.47-1.26(m,3H),1.25 -1.14(m,1H),0.99-0.88(m,1H),0.43-0.37(m,2H),0.31-0.21(m,2H)。

[2379] 遵循与实施例139的化合物类似的制备程序通过中间体139A与适当硼酸的铃木偶合来制备表17中的实施例140及141的化合物。

[2380] 表17

[2381]

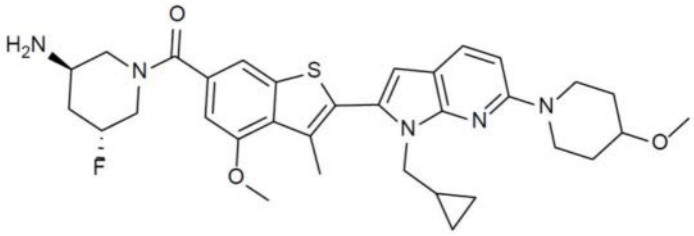
实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
140	 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料: 624.2, 7.1分钟(方法C)
141	

[2382]

	4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料: 630.2, 7.3分钟(方法C)

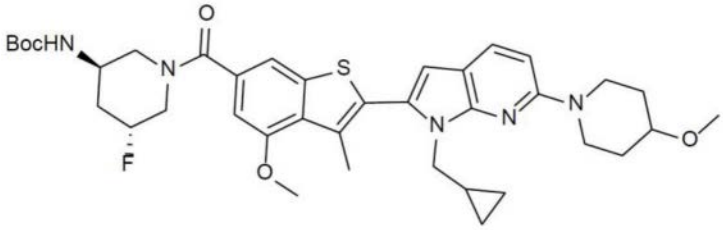
[2383] 实施例142

[2384] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[2385] 

[2386] 中间体142A

[2387] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2388] 

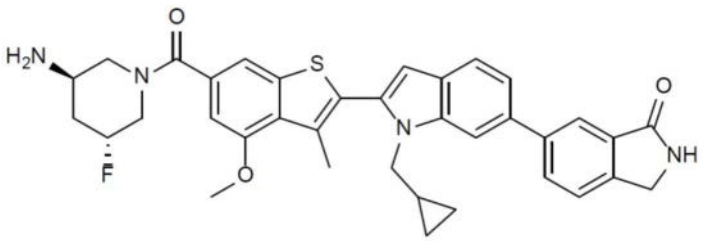
[2389] 将4-甲氧基哌啶(19.28mg,0.167mmol)及叔丁醇钾(25.05mg,0.223mmol)添加至中间体139A(70mg,0.112mmol)于1,4-二噁烷(2ml)中的溶液中。将反应混合物用氩气脱气10分钟,随后添加XPHOS(31.9mg,0.067mmol)及Pd(OAc)$_2$(7.52mg,0.033mmol)。将所得反应混合物在110℃下搅拌12小时,浓缩,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩滤液。使用硅胶柱(12g,Redisep®SiO_2柱,用90% EtOAc/己烷洗脱)纯化粗产物,得到呈棕色固体状的标题化合物(40mg,51%)。LC-MS m/z:706$[M+H]^+$。

[2390] 实施例142

[2391] 将TFA(0.044ml,0.567mmol)添加至中间体142A(40mg,0.057mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩,且使用RP-HPLC纯化粗化合物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(7mg,19%)。LC-MS m/z:606$[M+H]^+$。LCMS保留时间:2.66分钟(方法F)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm:7.76(d,J=8.8Hz,1H),7.56(d,J=1.0Hz,1H),6.96(d,J=1.0Hz,1H),6.75(d,J=8.8Hz,1H),6.42(s,1H),4.19-4.06(m,4H),4.02-3.98(m,3H),3.52(br,d,J=4.4Hz,2H),3.68-3.47(m,2H),3.45-3.39(m,4H),3.30-3.15(m,2H),2.54(s,3H),2.03(br,s,2H),1.73-1.56(m,2H),1.51-1.28(m,4H),1.13-1.00(m,1H),0.38-0.27(m,2H),0.18(d,J=5.9Hz,2H)。

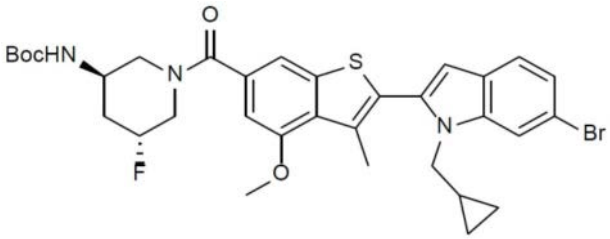
[2392] 实施例143

[2393] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2394] 

[2395] 中间体143A

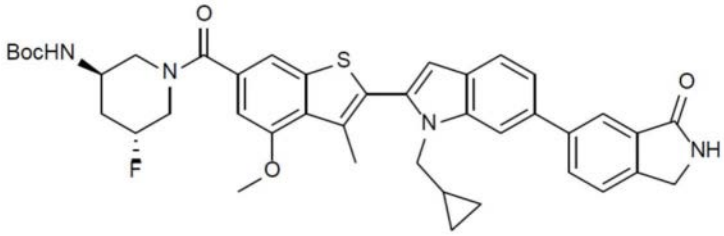
[2396] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2397] 

[2398] 将K_2CO_3(287mg,2.078mmol)及$PdCl_2$(dppf)(38.0mg,0.052mmol)添加至中间体138B(380mg,0.693mmol)及6-溴-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吲哚(中间体12,261mg,0.693mmol)于二噁烷(3ml)中的经脱气溶液中。将反应混合物在80℃下加热17小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩滤液以得到标题化合物(180mg)。LC-MS m/z:670.3[M-H]$^+$。

[2399] 中间体143B

[2400] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2401] 

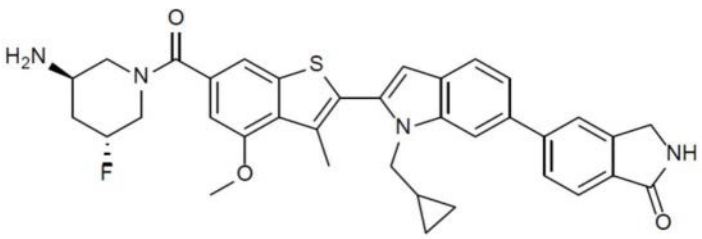
[2402] 将于水(1ml)中的$PdCl_2$(dppf)(9.82mg,0.013mmol)及K_2CO_3(55.6mg,0.403mmol)添加至中间体143A (90mg,0.134mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(34.8mg,0.134mmol)于二噁烷(2ml)中的经脱气溶液中。将反应混合物在80℃下加热17小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩滤液以得到标题化合物(80mg)。LC-MS m/z:723.4[M-H]$^+$。

[2403] 实施例143

[2404] 将TFA(0.5ml)添加至中间体143B(80mg)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗化合物,得到标题化合物(4.8mg,7%)。LC-MS m/z:623.3[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.6分钟(方法F)。

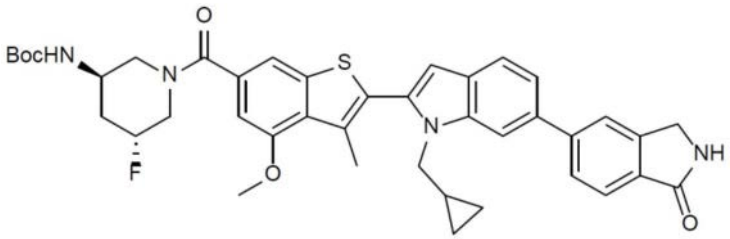
[2405] 实施例144

[2406] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2407] 

[2408] 中间体144A

[2409] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2410] 

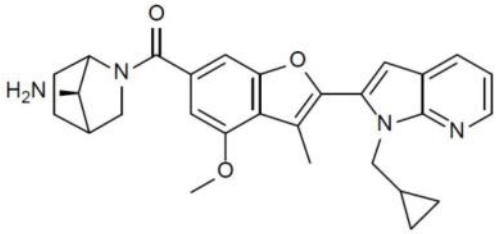
[2411] 将于水(1ml)中的$PdCl_2$(dppf)(9.82mg,0.013mmol)及K_2CO_3(55.6mg,0.403mmol)添加至中间体143A(90mg,0.134mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(34.8mg,0.134mmol)于二噁烷(2ml)中的经脱气溶液中。将反应混合物在80℃下加热17小时,用水(5ml)稀释且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩滤液以得到标题化合物(80mg)。LC-MS m/z:723.4$[M-H]^+$。

[2412] 实施例144

[2413] 将TFA (0.5ml)添加至中间体144A(80mg)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩且通过使用RP-HPLC纯化由此获得的粗化合物,得到标题化合物(3.2mg,6%)。LC-MS m/z:623.3$[M+H]^+$。LCMS保留时间:1.7分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.55(s,1H),8.01(s,1H),7.97(s,1H),7.89(d,J=7.8Hz,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.58(s,1H),7.49(dd,J=1.0,8.3Hz,1H),6.90(s,1H),6.69(s,1H),5.08-4.75(m,1H),4.46(s,4H),4.21-4.09(m,2H),3.94(s,5H),3.05-2.80(m,2H),2.19 -2.10(m,1H),1.65-1.41(m,1H),1.11-0.97(m,1H),0.41-0.25(m,2H),0.19-0.05(m,2H)。

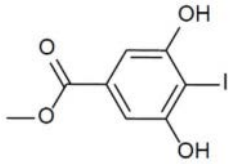
[2414] 实施例145

[2415] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2416] 

[2417] 中间体145A

[2418] 甲基-3,5-二羟基-4-碘苯甲酸酯

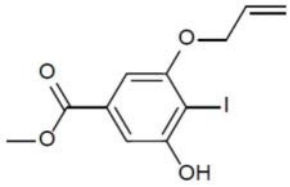
[2419] 

[2420] 在0℃下将于MeOH(200ml)中的N-碘丁二酰亚胺(NIS,26.8g,119mmol)添加至3,5-二羟基苯甲酸甲酯(20g,119mmol)于MeOH(200ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用硫代硫酸钠水溶液(200ml)淬灭且搅拌15分钟。将有机溶剂在减压下移除,用水(100ml)稀释且用EtOAc(2×200ml)萃取。将合并的有机层用水(200ml)及盐水(200ml)

洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液以得到粗化合物(40g)。LC-MS m/z:294.9[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:10.51(s,2H),6.94(s,2H),3.32(s,3H)。

[2421] 中间体145B

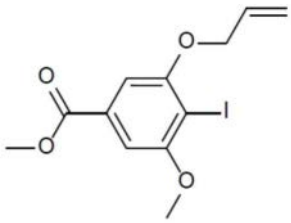
[2422] 甲基-3-(烯丙氧基)-5-羟基-4-碘苯甲酸酯

[2423] 

[2424] 将K_2CO_3(5.44g,39.3mmol)添加至中间体145A(11.57g,39.3mmol)于DMF(100ml)中的搅拌溶液中。将内容物搅拌10分钟,随后逐滴添加溴化烯丙基(3.40ml,39.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,过滤,用水(100ml)稀释且用EtOAc(3×100ml)萃取滤液。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(80g,Redisep®SiO_2柱,用30% EtOAc/正己烷洗脱)纯化粗物质,得到呈灰白色固体状的标题化合物(9.3g,54%)。LC-MS m/z:335[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:10.73(s,1H),7.13(d,J=1.51Hz,1H),6.92(d,J=2.01Hz,1H),5.88-6.16(m,1H),5.51(dd,J=17.07,2.01Hz,1H),5.28(dd,J=10.54,1.51Hz,1H),4.63-4.69(m,1H),3.32(s,2H),2.52-2.68(m,1H)。

[2425] 中间体145C

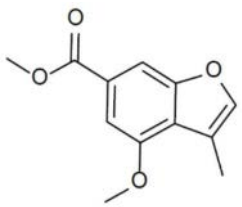
[2426] 甲基-3-(烯丙氧基)-4-碘-5-甲氧基苯甲酸酯

[2427] 

[2428] 将K_2CO_3(5.77g,41.8mmol)添加至中间体145B(9.3g,27.8mmol)于DMF(100ml)中的搅拌溶液中,且将内容物搅拌10分钟,随后添加碘代甲烷(2.26ml,36.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,过滤,用水(100ml)稀释且用EtOAc(3×100ml)萃取滤液。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发挥发物以得到粗化合物。使用硅胶柱(40g,Redisep®SiO_2柱,用35% EtOAc/正己烷洗脱)纯化粗化合物,得到呈无色油状物的标题化合物(5.5g,45%)。LC-MS m/z:349[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.13(s,2H),6.06(ddt,1H),5.45-5.58(m,1H),5.30(dd,J=10.76,1.71Hz,1H),4.67-4.77(m,2H),3.89-3.92(m,3H),3.32(s,2H),0.01(s,1H)。

[2429] 中间体145D

[2430] 甲基-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-甲酸酯

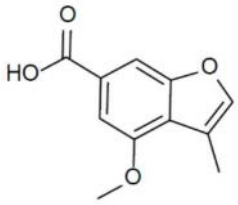
[2431] 

[2432] 将乙酸钯(II)(0.177g,0.790mmol)添加至中间体145C(5.5g,15.80mmol)、碳酸钠

(4.19g,39.5mmol)、甲酸钠(1.074g,15.80mmol)及氯化四丁基铵(4.83g,17.38mmol)于DMF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌16小时,经由硅藻土床过滤,且用EtOAc(50ml)洗涤。用水(150ml)稀释且用EtOAc(3×50ml)萃取滤液。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用40-45% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗化合物,得到呈无色油状物的标题化合物(1.1g,29%)。LC-MS m/z:221$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.83-7.86(m,1H),7.71-7.74(m,1H),7.25-7.31(m,1H),3.94(s,4H),3.84-3.91(m,5H),2.53-2.69(m,1H),2.41-2.49(m,3H),2.32(d,J=1.47Hz,5H)。

[2433] 中间体145E

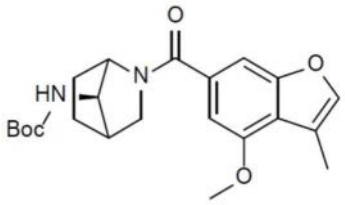
[2434] 4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-甲酸

[2435] 

[2436] 将于水(5ml)中的LiOH(1.631g,68.1mmol)添加至中间体145D(5.0g,22.70mmol)于THF(3ml)及MeOH(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,在减压下蒸发至干燥,且使用冰冷的1.5N HCl将由此获得的残余物酸化至pH 3。所得固体经过滤,用水洗涤且真空干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(4.34g,93%)。LC-MS m/z:205$[M-H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.81(d,J=1.51Hz,1H),7.68(d,J=1.00Hz,1H),7.27(s,1H),3.92(s,3H),2.45-2.47(m,1H),2.31(d,J=1.00Hz,3H)。

[2437] 中间体145F

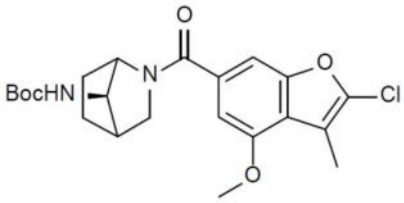
[2438] 叔丁基-((7R)-2-(4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2439] 

[2440] 将于DMF(20ml)中的HATU(4.15g,10.91mmol)及DIPEA(3.81ml,21.82mmol)添加至((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(1.544g,7.27mmol)、145E(1.5g,7.27mmol)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(50ml)且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用10-90%EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗化合物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(2.2g,76%)。LC-MS m/z:401.3$[M+H]^+$。

[2441] 中间体145G

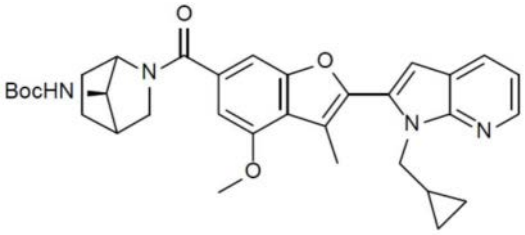
[2442] 叔丁基-((7R)-2-(2-氯-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2443] 

[2444] 在-78℃下于氮气氛围下将LDA(0.7ml,1.400mmol)添加至中间体145F(100mg,0.250mmol)于THF(15ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌45分钟,随后添加2ml的THF中的六氯乙烷(65.0mg,0.275mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌4小时,用水(50ml)淬灭且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(30ml)及盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下将滤液蒸发至干燥,得到粗物质(120mg)。LC-MS m/z:435.3[M+H]$^+$。

[2445] 中间体145H

[2446] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2447] 

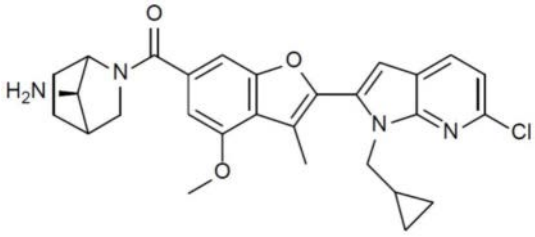
[2448] 将于水(0.75ml)中的K_2CO_3(95mg,0.690mmol)添加至中间体145G(100mg,0.230mmol)、1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体11,68.6mg,0.230mmol)及四(三苯基膦)钯(0)(266mg,0.230mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在120℃下搅拌并加热6小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(10ml),用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液以得到粗化合物(100mg)。LC-MS m/z:571.5[M+H]$^+$。

[2449] 实施例145

[2450] 将TFA(0.108ml,1.402mmol)添加至中间体145H(80mg,0.140mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌6小时,在减压下蒸发至干燥,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(10mg,15%)。LC-MS m/z:471.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.4分钟(方法F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.35(dd,J=1.5,4.6Hz,1H),8.07(dd,J=1.5,7.8Hz,1H),7.44-6.91(m,2H),6.88(t,J=2.0Hz,2H),4.36(d,J=7.1Hz,2H),4.18(s,1H),4.01-3.90(m,3H),3.74(s,1H),3.66-3.50(m,1H),3.21(s,1H),3.10-3.01(m,1H),2.28-2.17(m,1H),2.02-1.65(m,3H),1.50 -1.34(m,1H),1.18-1.06(m,1H),0.39-0.29(m,2H),0.27-0.13(m,2H)。

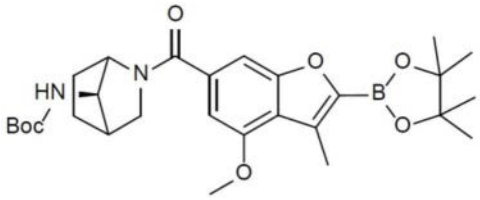
[2451] 实施例146

[2452] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2453] 

[2454] 中间体146A

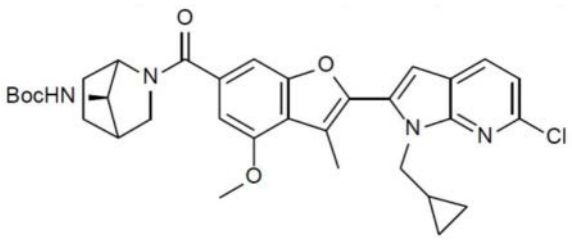
[2455] 叔丁基-((7R)-2-(4-甲氧基-3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2456] 

[2457] 在-78℃下将LDA(3.75ml,7.49mmol)逐滴添加至中间体145F(0.6g,1.498mmol)于THF(6ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,随后添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(1.254g,6.74mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时,在-78℃下用水淬灭,且用EtOAc(3×50ml)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色油状物的标题化合物(0.780g,99%)。LC-MS m/z:527[M-H]$^+$。

[2458] 中间体146B

[2459] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2460] 

[2461] 将于水(0.75ml)中的K_2CO_3(37.3mg,0.270mmol)添加至中间体146A(40mg,0.090mmol)、6-氯-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体-3,29.9mg,0.090mmol)及$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(5.51mg,6.75μmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至110℃且搅拌6小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(10ml),且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水溶液(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液以得到粗化合物(60mg)。LC-MS m/z:605.3[M+H]$^+$。

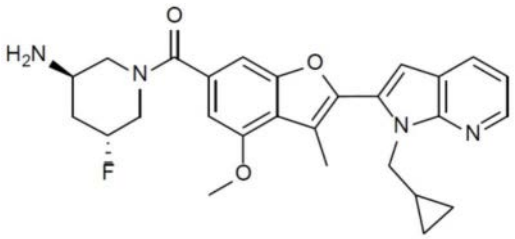
[2462] 实施例146

[2463] 将TFA(0.076ml,0.992mmol)添加至中间体146B(60mg,0.099mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌10小时,在减压下浓缩,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(1.9mg,3.6%),LC-MS m/z:505.2[M+H]$^+$;LC-MS保留时间:1.906/2.216分钟(方法E/F)。

[2464] 实施例147

[2465] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2466] 

[2467] 中间体147A

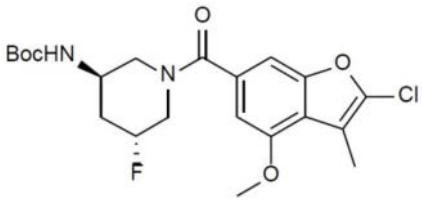
[2468] 叔丁基-((3R,5R)-5-氟-1-(4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2469] 

[2470] 将于DMF(15ml)中的HATU(830mg,2.182mmol)及DIPEA(0.762ml,4.36mmol)添加至中间体145E(300mg,1.455mmol)及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(318mg,1.455mmol)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(50ml)且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(100ml)、盐水溶液(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩滤液以得到粗物质。使用硅胶柱(24g,Redisep® SiO_2柱,用40-45% EtOAc/正己烷洗脱)纯化粗化合物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(450mg,76%)。LC-MS m/z:405.3$[M-H]^+$。

[2471] 中间体147B

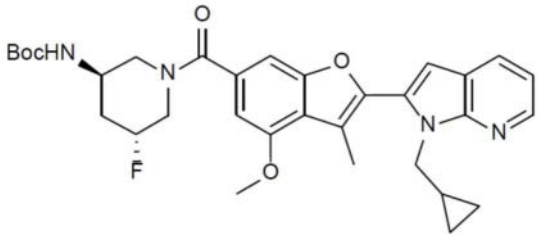
[2472] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-氯-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2473] 

[2474] 在-78℃下于氮气氛围下将LDA(0.7ml,1.400mmol)添加至中间体147A(110mg,0.271mmol)于THF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,随后在-78℃下添加2ml的THF中的六氯乙烷(70.5mg,0.298mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌4小时,用水淬灭且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(30ml)及盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩滤液以得到粗化合物(112mg)。LC-MS m/z:441.2$[M-H]^+$。

[2475] 中间体147C

[2476] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2477] 

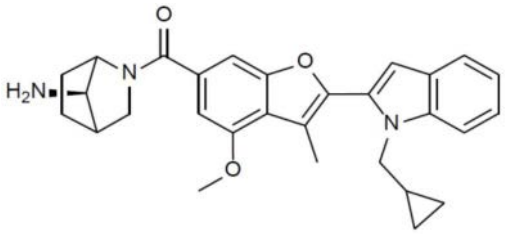
[2478] 将于水(0.75ml)中的K_2CO_3(103mg,0.748mmol)添加至中间体147B(110mg,0.249mmol)、1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体11,74.4mg,0.249mmol)及四(三苯基膦)钯(0)(288mg,0.249mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在120℃下搅拌并加热6小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(10ml),且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩滤液以得到粗物质。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用50-75% EtOAc/正己烷洗脱)纯化粗化合物,得到标题化合物(100mg)。LC-MS m/z:575.5$[M-H]^+$。

[2479] 实施例147

[2480] 将TFA(0.120ml,1.561mmol)添加至中间体147C(90mg,0.156mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物在室温下搅拌5小时。在减压下蒸发反应混合物,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(0.8mg,1%)。LC-MS m/z:477.3$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.5分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.35(dd,J=1.3,5.0Hz,1H),8.17-7.86(m,1H),7.30(s,1H),7.19(dd,J=4.5,7.7Hz,1H),6.88(s,1H),6.84(s,1H),5.04-4.66(m,1H),4.35(d,J=7.3Hz,2H),3.95(s,4H),2.39-2.33(m,1H),1.93-1.77(m,1H),1.33-1.06(m,5H),0.90-0.77(m,1H),0.41-0.31(m,2H),0.28-0.19(m,2H)。

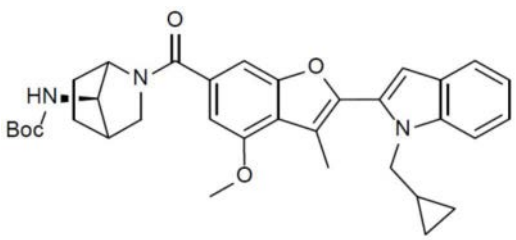
[2481] 实施例148

[2482] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2483] 

[2484] 中间体148A

[2485] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2486] 

[2487] 将K_2CO_3(95mg,0.690mmol)于水(0.75ml)中的溶液添加至中间体145G(100mg,

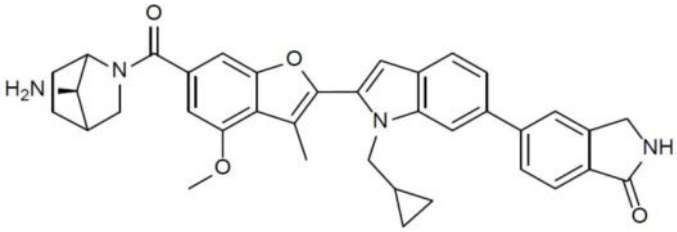
0.230mmol)、1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚(中间体-10,68.3mg,0.230mmol)及四(三苯基膦)钯(0)(266mg,0.230mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至120℃且搅拌6小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(10ml),且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩滤液以得到粗化合物(100mg)。LC-MS m/z:570.4[M+H]$^+$。

[2488] 实施例148

[2489] 将TFA(0.135ml,1.755mmol)添加至中间体148A(100mg,0.176mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗产物,得到标题化合物(11.1mg,13%)。LC-MS m/z:470.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.8分钟(方法F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.64(dd,J=3.1,8.2Hz,2H),7.29-7.22(m,2H),7.13-7.09(m,1H),6.91-6.82(m,2H),4.24(d,J=6.6Hz,2H),4.00-3.91(m,3H),3.70(s,1H),3.67-3.54(m,1H),3.50(br,d,J=10.8Hz,2H),3.18-3.15(m,2H),3.12-3.01(m,1H),2.21(br,s,1H),2.03-1.85(m,2H),1.84-1.64(m,1H),1.47-1.31(m,1H),1.13-1.04(m,1H),0.37-0.32(m,2H),0.16(d,J=4.4Hz,2H)

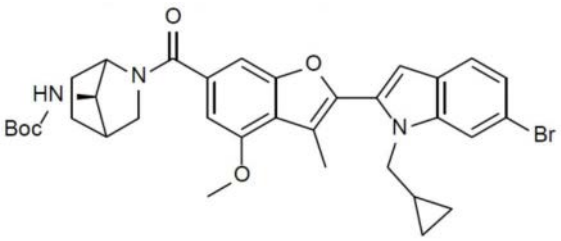
[2490] 实施例149

[2491] 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2492] 

[2493] 中间体149A

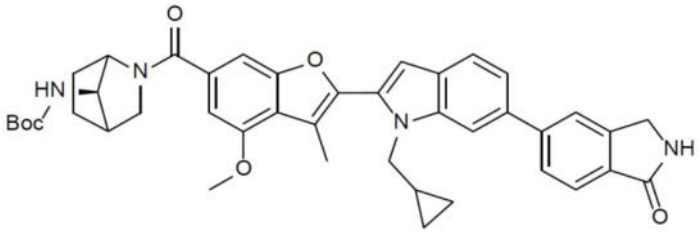
[2494] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2495] 

[2496] 将K_2CO_3(622mg,4.50mmol)于水(0.027ml,1.501mmol)中的溶液添加至中间体146A(790mg,1.501mmol)、6-溴-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吲哚(中间体-12,1016mg,2.70mmol)于二噁烷(8ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加Pd$(PPh_3)_4$(130mg,0.113mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌16小时,用水(50ml)稀释,且用EtOAc(3×50ml)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用65%EtOAc/正己烷洗脱)纯化粗产物,得到呈棕色油状物的标题化合物(700mg,72%)。LC-MS m/z:650[M-H]$^+$。

[2497] 中间体149B

[2498] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2499] 

[2500] 将K_2CO_3(60.7mg,0.439mmol)于水(2.64μl,0.146mmol)中的溶液添加至中间体149A(95mg,0.146mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(38.0mg,0.146mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物用氩气脱气,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(8.97mg,10.99μmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌16小时,用水(50ml)稀释,且用EtOAc(3×50ml)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩滤液。使用制备型HPLC纯化由此获得的粗产物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(0.040g,39%)。LC-MS m/z:701$[M-H]^+$。

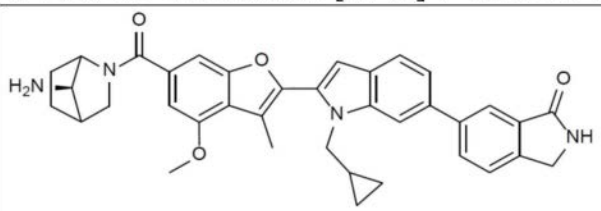
[2501] 实施例149

[2502] 将TFA(4.52μL,0.059mmol)添加至中间体149B(40mg,0.059mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中,将内容物在室温下搅拌3小时。在减压下蒸发反应混合物,且用氨水溶液(2ml)搅拌残余物。倾析水溶液,且所获得的残余物在真空下干燥且使用RP-HPLC纯化,得到标题化合物(7.33mg,30%)。LC-MS m/z:601$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:2.664分钟(方法H)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.50-8.60(m,1H),7.89-8.10(m,3H),7.85-8.00(m,2H),7.81-7.97(m,1H),7.70-7.83(m,2H),7.44-7.58(m,1H),7.22-7.34(m,1H),6.89(s,2H),4.47(s,5H),4.30(s,2H),4.23-4.39(m,1H),3.97(s,4H),3.66-3.79(m,2H),3.44-3.59(m,2H),2.97-3.17(m,3H),2.53-2.61(m,15H),2.35-2.47(m,6H),2.18-2.29(m,2H),1.83-2.05(m,3H),1.24(s,10H),0.75-0.96(m,3H),0.26-0.43(m,1H),0.15-0.23(m,2H),0.01-0.02(m,2H),-0.06-0.00(m,9H)。

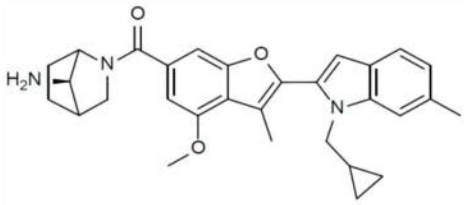
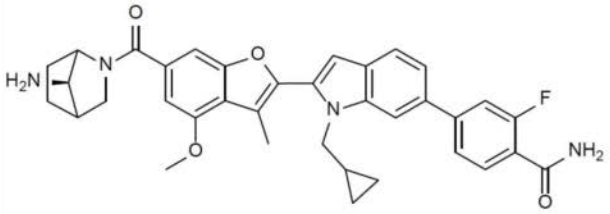
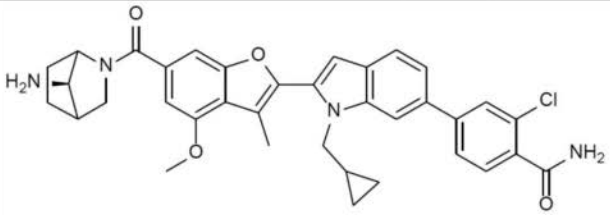
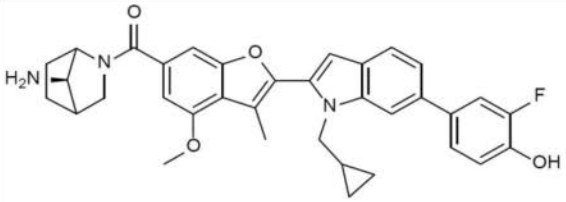
[2503] 遵循与实施例149的化合物类似的制备程序通过中间体149A与适当硼酸酯或硼酸的铃木偶合来获得表18中的实施例150至157的化合物。

[2504] 表18

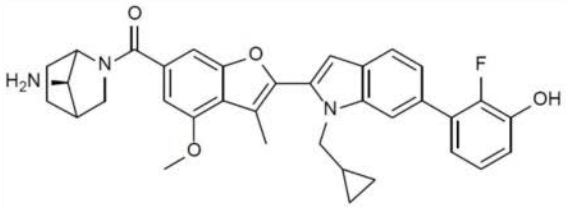
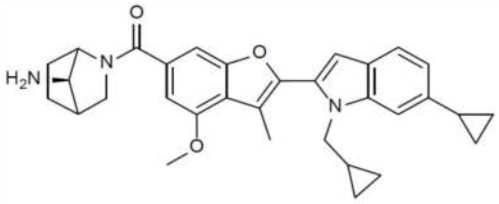
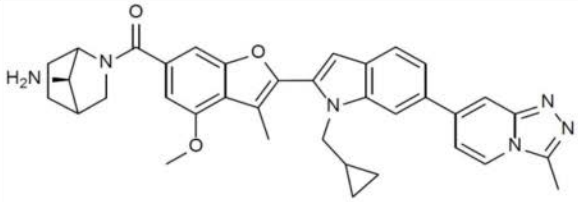
[2505]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
150	 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]-庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：601.4, 2.720分钟(方法H)

[2506]

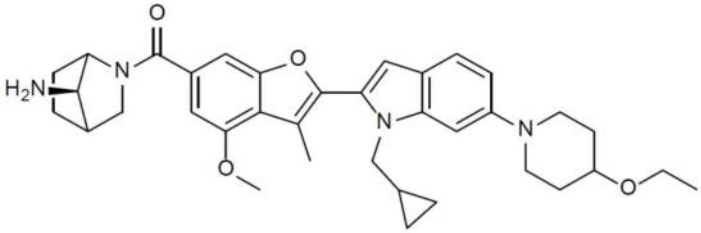
151	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 484.3, 3.512分钟(方法H)
152	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料: 607.4, 2.853分钟(方法H)
153	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺 分析资料: 623.4, 2.801分钟(方法H)
154	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 580.3, 2.308分钟(方法E)

[2507]

155	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 580.3, 6.998分钟(方法D)
156	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 510.3, 2.358分钟(方法E)
157	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 601.4, 2.616分钟(方法H)

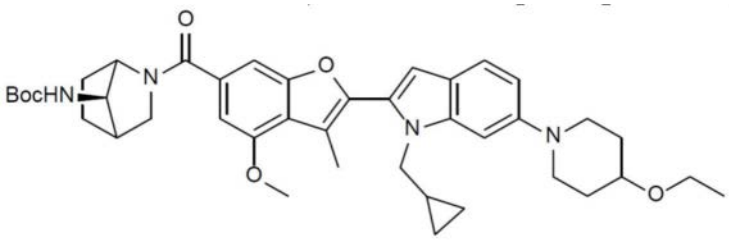
[2508] 实施例158

[2509] 3-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-乙氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2510] 

[2511] 中间体158A

[2512] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-乙氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2513] 

[2514] 将Pd(OAc)$_2$(15.58mg,0.069mmol)添加至中间体149A(150mg,0.231mmol)、4-乙氧基哌啶(44.8mg,0.347mmol)、XPHOS(55.1mg,0.116mmol)及KOtBu(51.9mg,0.463mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物加热至110℃且搅拌16小时,经由硅藻土床过滤,且在减压下蒸发滤液。使用制备型HPLC纯化由此获得的粗产物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(20mg)。LC-MS m/z:697[M+H]$^+$。

[2515] 实施例158

[2516] 将TFA (0.022ml,0.287mmol)添加至中间体158A(20mg,0.029mmol)于DCM(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,且在减压下蒸发以得到粗物质,其使用RP-HPLC来纯化以得到标题化合物(4.8mg,27%)。LC-MS m/z:597.4[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.284/1.342分钟(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.45(d,J=8.9Hz,1H),7.25(s,1H),7.02(s,1H),6.93-6.85(m,2H),6.67(s,1H),4.22-4.03(m,4H),4.02-3.88(m,5H),3.84(br,d,J=3.2Hz,2H),3.59-3.38(m,13H),3.30-3.22(m,4H),3.17(d,J=5.3Hz,2H),3.09(br,d,J=10.4Hz,3H),3.00-2.74(m,5H),2.66-2.53(m,4H),2.47-2.40(m,5H),2.08(s,1H),2.03-1.74(m,7H),1.67-1.53(m,4H),1.50(br,s,2H),1.32-1.20(m,9H),1.20-1.03(m,7H),0.90-0.81(m,2H),0.34(br,d,J=7.5Hz,2H),0.17-0.09(m,2H),0.01(s,1H)。

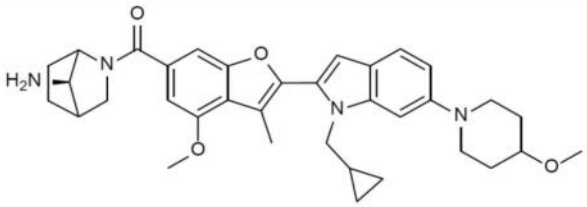
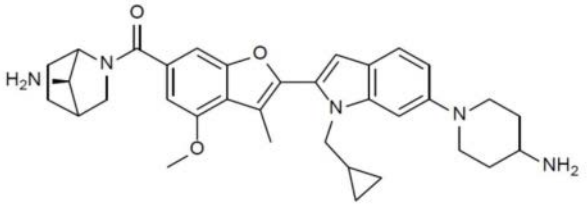
[2517] 遵循与实施例158的化合物类似的制备程序通过中间体149A与适当胺的巴哈法偶合来制备表19中的实施例159及160的化合物。

[2518] 表19

[2519]

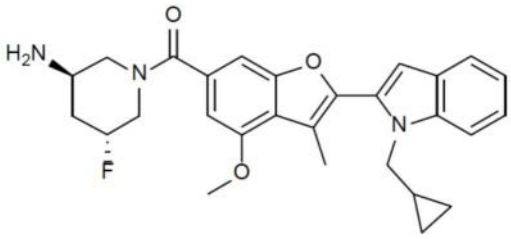
实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)

[2520]

159	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：583.4,6.015分钟(方法D)
160	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：583.4,8.803分钟(方法D)

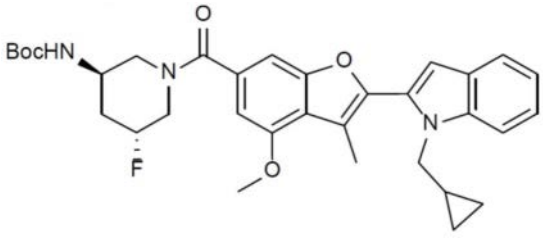
[2521] 实施例161

[2522] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2523] 

[2524] 中间体161A

[2525] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2526] 

[2527] 将K_2CO_3(103mg,0.748mmol)于水(0.75ml)中的溶液添加至中间体147B(110mg,0.249mmol)、1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚(中间体10,74.2mg,0.249mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加$Pd(PPh_3)_4$(288mg,0.249mmol)。将反应混合物加热至115℃且搅拌6小时,在减压下蒸发至干燥,添加

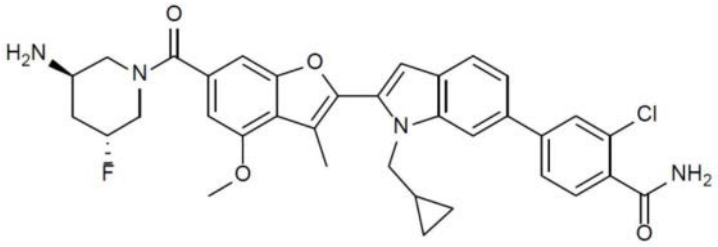
水(50ml),且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(24g,Redisep®SiO_2柱,用75%EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗化合物,得到标题化合物(100mg)。LC-MS m/z:576.4$[M+H]^+$。

[2528] 实施例161

[2529] 将TFA(0.120ml,1.563mmol)添加至中间体161A(90mg,0.156mmol)于DCM(4ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌10小时,且在减压下蒸发以得到粗物质,其使用RP-HPLC来纯化以得到标题化合物(6.4mg,8.4%)。LC-MS m/z:476.4$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.9分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.64(dd,J=4.5,7.7Hz,2H),7.25(t,J=7.2Hz,1H),7.22(s,1H),7.11(t,J=7.4Hz,1H),6.82(s,1H),6.82-6.79(m,1H),5.02-4.77(m,1H),4.58-4.40(m,1H),4.23(d,J=6.8Hz,2H),3.94(s,3H),3.17(s,3H),2.97(br,t,J=10.4Hz,2H),2.67(s,1H),2.49-2.46(m,3H),2.33(s,1H),2.15(br,s,1H),1.90(s,1H),1.23(s,1H),1.16-0.99(m,1H),0.39-0.29(m,2H),0.18(q,J=4.7Hz,2H)。

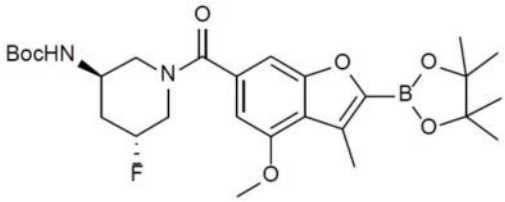
[2530] 实施例162

[2531] 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺

[2532] 

[2533] 中间体162A

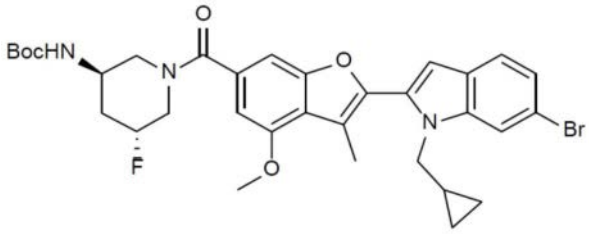
[2534] 叔丁基-((3R,5R)-5-氟-1-(4-甲氧基-3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯并呋喃-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2535] 

[2536] 在-78℃下将LDA(4.92ml,9.84mmol)逐滴添加至中间体147A(0.4g,0.984mmol)于THF(4ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,随后添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(0.916g,4.92mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时,在-78℃下用水淬灭,且用EtOAc(3×50ml)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色油状物的标题化合物(0.520g,99%)。LC-MS m/z=533$[M-H]^+$。

[2537] 中间体162B

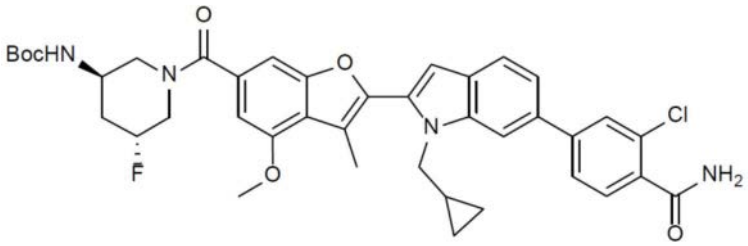
[2538] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2539] 

[2540] 将K_2CO_3(37.3mg,0.270mmol)于水(0.75ml)中的溶液添加至中间体162A(524mg,0.984mmol)、6-溴-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吲哚(中间体-12,444mg,1.181mmol)于二噁烷(8ml)中的搅拌及脱气溶液中。使用氩气来对反应混合物脱气,随后添加$Pd(PPh_3)_4$(85mg,0.074mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌16小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(50ml),且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(12g,Redisep®SiO_2柱,用5% MeOH/$CHCl_3$洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到呈棕色油状物的标题化合物(400mg,62%)。LC-MS m/z=655.3$[M+H]^+$。

[2541] 中间体162C

[2542] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-(4-胺甲酰基-3-氯苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2543] 

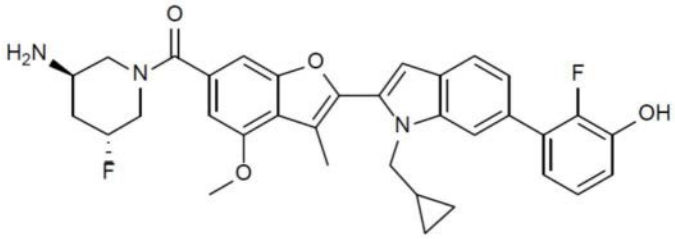
[2544] 将K_2CO_3(95mg,0.687mmol)于水(4.13μl,0.229mmol)中的溶液添加至中间体162B(150mg,0.229mmol)及2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酰胺(97mg,0.344mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(14.04mg,0.017mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌16小时,用水(50ml)稀释,且用EtOAc(3×50ml)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,浓缩以得到粗物质,其使用制备型HPLC纯化以得到呈棕色油状物的产物(0.015g,8%)。LC/MS m/z:729$[M-H]^+$。

[2545] 实施例162

[2546] 将TFA(0.120ml,1.561mmol)添加至中间体162C(15mg,0.020mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,且在减压下蒸发以得到粗产物,其使用RP-HPLC纯化以得到标题化合物(2.2mg,14%)。LC-MS m/z:629$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.885/1.687分钟(方法E/F)。

[2547] 实施例163

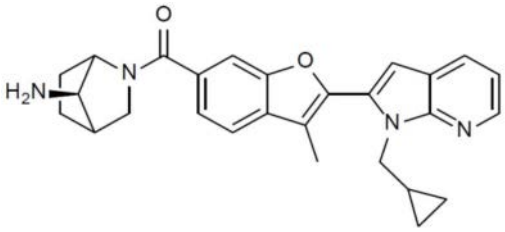
[2548] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2549] 

[2550] 遵循与实施例162的化合物类似的制备程序使用中间体162B及适当硼酸来制备实施例163的化合物。LC-MS m/z:586.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.071分钟(方法T)。

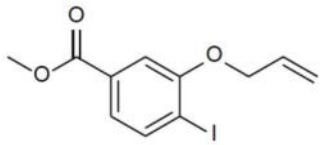
[2551] 实施例164

[2552] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2553] 

[2554] 中间体164A

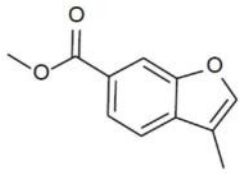
[2555] 甲基-3-(烯丙氧基)-4-碘苯甲酸酯

[2556] 

[2557] 将K_2CO_3(5.47g,39.6mmol)及3-溴丙-1-烯(3.42ml,39.6mmol)添加至3-羟基-4-碘苯甲酸甲酯(5.5g,19.78mmol)于DMF(100ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用水(100ml)淬灭,且用EtOAc(3×150ml)萃取。将合并的有机层用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液以得到粗物质,其使用急骤色谱(80g硅胶柱,50% EtOAc/石油醚)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(6.1g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:0.01(d,J=0.73Hz,1H),3.86(s,3H),4.70-4.75(m,2H),5.31(dd,J=10.64,1.10Hz,1H),5.51(dd,J=17.61,1.47Hz,1H),6.01-6.11(m,1H),7.33(dd,J=8.07,0.98Hz,1H),7.43(s,1H),7.96(d,J=8.07Hz,1H)。

[2558] 中间体164B

[2559] 甲基-3-甲基苯并呋喃-6-甲酸酯

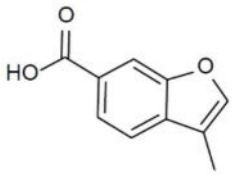
[2560] 

[2561] 将乙酸钯(II)(0.071g,0.314mmol)、碳酸钠(1.666g,15.72mmol)及氯化四丁基铵水合物(2.047g,6.92mmol)添加至中间体164A(2.0g,6.29mmol)于DMF(30ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物搅拌并加热至80℃持续48小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(100ml),且用EtOAc(2×100ml)萃取。将合并的有机层用水(50ml)及盐水(50ml)洗涤,经无

水硫酸钠干燥,且在减压下蒸发以得到粗物质,其使用急骤色谱(40g,硅胶柱,25%EtOAc/石油醚)纯化以得到呈白色固体状的标题化合物(1.0g,84%)。LC-MS m/z:191[M-H]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.25(d,J=1.51Hz,3H),3.82-3.90(m,3H),7.74(d,J=8.03Hz,1H),7.89(d,J=7.88Hz,1H),7.96-8.04(m,1H),8.09(d,J=1.51Hz,1H)。

[2562] 中间体164C

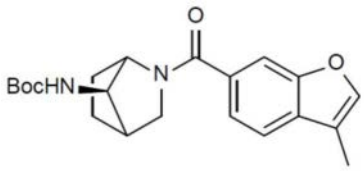
[2563] 3-甲基苯并呋喃-6-甲酸

[2564] 

[2565] 将于水(5ml)中的LiOH(0.378g,15.77mmol)添加至中间体164B(1.0g,5.26mmol)于THF(5ml)及MeOH(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌12小时,在减压下蒸发以移除挥发性溶剂,且添加1.5N HCl溶液直至溶液变为酸性。所沉淀固体经过滤且在高真空下干燥,得到呈白色固体状的标题化合物(0.85g,92%)。LC-MS m/z:175.2[M-H]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.24(d,J=1.00Hz,3H),7.71(d,J=8.03Hz,1H),7.80-7.92(m,1H),7.97(d,J=1.51Hz,1H),8.06(s,1H)。

[2566] 中间体164D

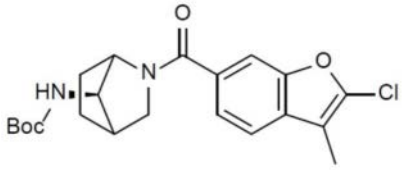
[2567] 叔丁基-((7R)-2-(3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2568] 

[2569] 将于DMF(20ml)中的HATU(2.75g,7.24mmol)及DIPEA(1.685ml,9.65mmol)添加至中间体164C(0.85g,4.82mmol)及((7R)-2-氮杂双环-[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(1.024g,4.82mmol)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌12小时,用水(200ml)稀释,且用EtOAc(2×100ml)萃取。将合并的有机层用水(50ml)及盐水(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液以得到粗物质,其使用硅胶柱(24g,硅胶柱,70% EtOAc/石油醚)纯化以得到标题化合物(1.5g,84%)。LC-MS m/z:371[M+H]$^+$。

[2570] 中间体164E

[2571] 叔丁基-((7R)-2-(2-氯-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

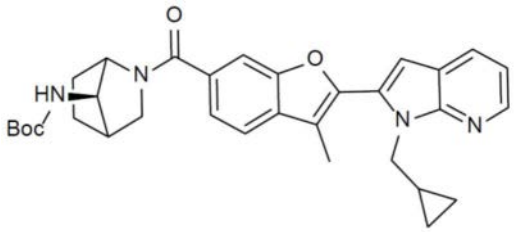
[2572] 

[2573] 在-78℃下于氮气氛围下将二异丙氨基锂(0.225ml,0.540mmol)的1M THF溶液添加至中间体164D(100mg,0.270mmol)于THF(15ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,随后添加2ml的THF中的六氯乙烷(70.3mg,0.297mmol)。使反应混合物升温至室温且进

一步搅拌4小时,用饱和氯化铵水溶液(50ml)淬灭且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈胶质液体状的粗化合物(85mg,78%)。LC-MS m/z:405.1[M+H]$^+$。

[2574] 中间体164F

[2575] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2576] 

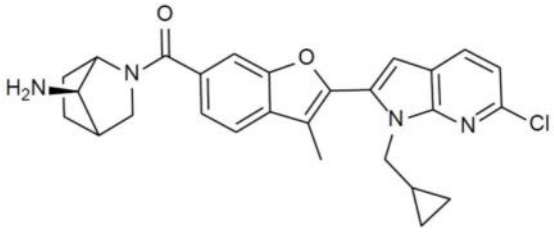
[2577] 将K_2CO_3(103mg,0.748mmol)于水(0.75ml)中的溶液及四(三苯基膦)钯(0)(14.27mg,0.012mmol)添加至中间体164E(100mg,0.247mmol)及1-(环丙基甲基)-2-(三甲基锡烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体7,83mg,0.247mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物加热至100℃且搅拌16小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(10ml),且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色油状物的粗标题化合物(40mg)。LC-MS m/z:541.3[M+H]$^+$。

[2578] 实施例164

[2579] 将TFA(0.057ml,0.740mmol)添加至中间体164F(40mg,0.074mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌6小时,在减压下蒸发以得到粗物质,其使用RP-HPLC纯化以得到标题化合物(1.5mg,4%)。LC-MS m/z:441.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.3分钟(方法F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:0.26(br,s,2H),0.35(br,d,J=8.31Hz,2H),0.86(s,2H),1.11-1.27(m,16H),1.30(br,s,2H),1.38(s,4H),1.90(br,s,4H),2.41-2.47(m,4H),3.11-3.28(m,4H),4.43(br,d,J=7.09Hz,2H),6.96(s,2H),7.17-7.23(m,2H),7.77(s,2H),7.82(br,s,1H),7.86(s,2H),8.09(br,d,J=7.58Hz,2H),8.37(br,d,J=4.40Hz,1H)。

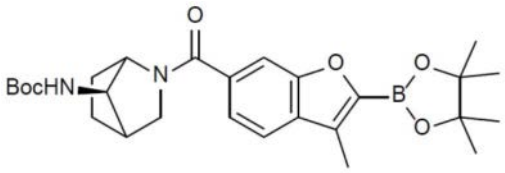
[2580] 实施例165

[2581] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2582] 

[2583] 中间体165A

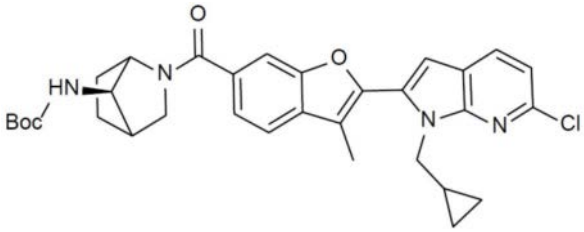
[2584] 叔丁基-((7R)-2-(3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2585] 

[2586] 在-78℃下将二异丙氨基锂(5.40ml,10.80mmol)的1M THF溶液添加至中间体164D(1.0g,2.70mmol)于四氢呋喃(15ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌5分钟,随后在-78℃下添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(0.826ml,4.05mmol),且将反应混合物在相同温度下再搅拌2小时。用水(30ml)淬灭且用EtOAc(2×50ml)萃取反应混合物。将合并的有机层用(50ml)及盐水(50ml)水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈胶质液体状的标题化合物(1.1g,82%)。LC-MS m/z:497.3[M+H]$^+$。

[2587] 中间体165B

[2588] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2589] 

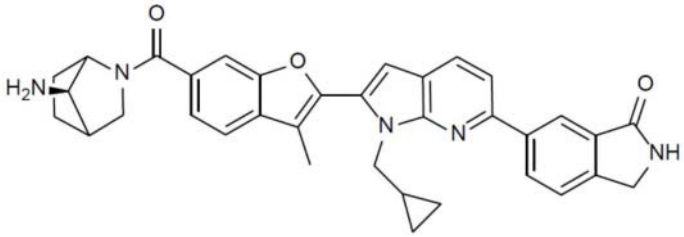
[2590] 将K_2CO_3(112mg,0.812mmol)及水(1ml)的溶液及四(三苯基膦)钯(0)(23.45mg,0.020mmol)添加至中间体165A(134mg,0.271mmol)、6-氯-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体3,90mg,0.271mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物加热至85℃且搅拌16小时,用水(25ml)稀释,且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的粗标题化合物(100mg)。LC-MS m/z:575[M+H]$^+$。

[2591] 实施例165

[2592] 将TFA(0.057ml,0.740mmol)添加至中间体165B(100mg,0.074mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物在室温下搅拌6小时。在减压下蒸发反应混合物以得到粗物质,其使用RP-HPLC纯化以得到标题化合物(5.1mg,6%)。LC-MS m/z:475[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.09/1.787分钟(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.19-8.07(m,1H),7.84-7.67(m,2H),7.52-7.33(m,1H),7.25(dd,J=0.9,8.2Hz,1H),7.04-6.92(m,1H),4.36(d,J=7.1Hz,2H),3.66(br,d,J=1.7Hz,1H),3.53-3.48(m,1H),3.17(br,d,J=1.7Hz,1H),3.07(d,J=11.2Hz,1H),2.45-2.41(m,3H),2.22-2.09(m,2H),2.01-1.86(m,3H),1.75-1.65(m,1H),1.46-1.31(m,1H),1.27-1.20(m,2H),1.19-1.07(m,1H),0.39-0.32(m,2H),0.28-0.21(m,2H)。

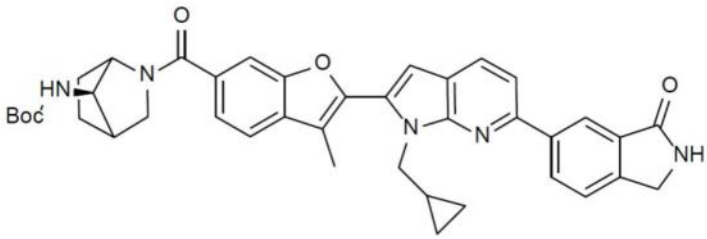
[2593] 实施例166

[2594] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2595] 

[2596] 中间体166A

[2597] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2598] 

[2599] 将于水(1ml)中的无水磷酸三钾(111mg,0.522mmol)添加至中间体165B(100mg,0.174mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(45.1mg,0.174mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。用氩气对反应混合物脱气,随后添加XPHOS Pd G_2(8.29mg,0.017mmol)。将反应混合物加热至100℃且搅拌2小时,冷却至室温,添加水(25ml),且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液以得到粗化合物(100mg)。LC-MS m/z:672[M+H]$^+$。

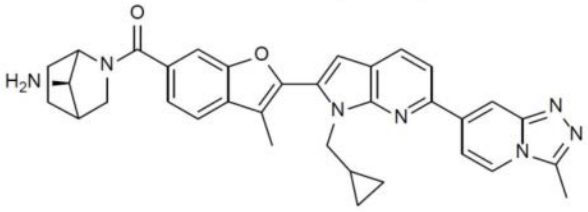
[2600] 实施例166

[2601] 将TFA(0.115ml,1.489mmol)添加至中间体165A(100mg,0.149mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化粗化合物以得到标题化合物(3.1mg,3%)。LC-MS m/z:572[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.72/1.49分钟(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.66(s,1H),8.49-8.38(m,3H),8.18(d,J=8.1Hz,1H),8.02-7.62(m,7H),7.50-7.31(m,2H),6.98(s,1H),6.94-6.85(m,1H),4.51(br,d,J=6.8Hz,2H),4.46(s,3H),4.30-4.18(m,1H),3.71(d,J=12.0Hz,2H),3.51(br,s,1H),3.16-3.04(m,1H),2.63(s,1H),2.47(s,3H),2.28-2.20(m,1H),2.01-1.82(m,3H),1.77-1.41(m,4H),1.32-1.16(m,6H),0.92-0.82(m,2H),0.60-0.49(m,1H),0.43-0.31(m,4H)。

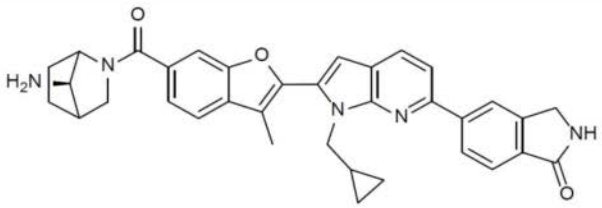
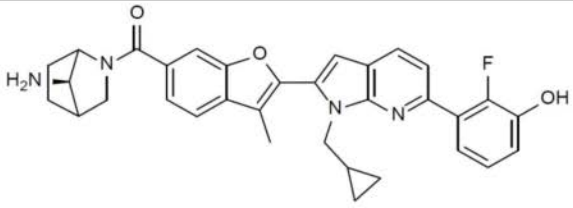
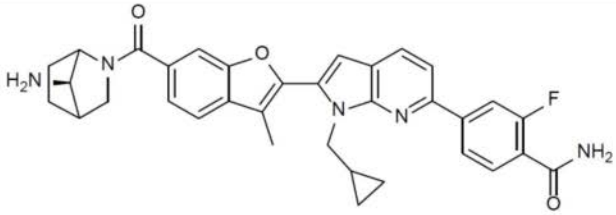
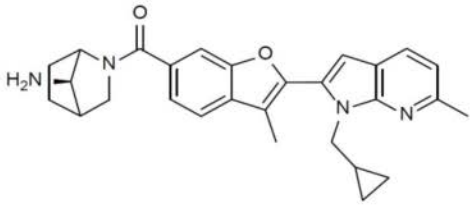
[2602] 遵循与实施例166的化合物类似的制备程序通过中间体165B与适当硼酸的铃木偶合来制备表20中的实施例167至172的化合物。

[2603] 表20

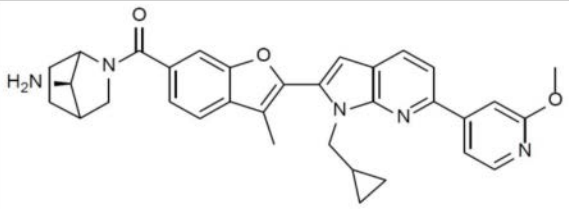
[2604]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
167	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：572.3, 1.679分钟(方法E)

[2605]

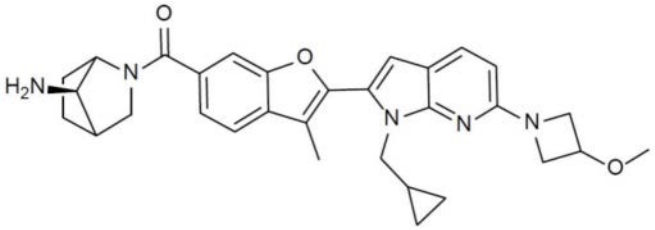
168	 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料：572.4, 1.176分钟(方法F)
169	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：551.3, 1.913分钟(方法E)
170	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：578.3, 1.765分钟(方法E)
171	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：455.3, 1.342分钟(方法F)

[2606]

172	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 548.3, 1.704分钟(方法F)

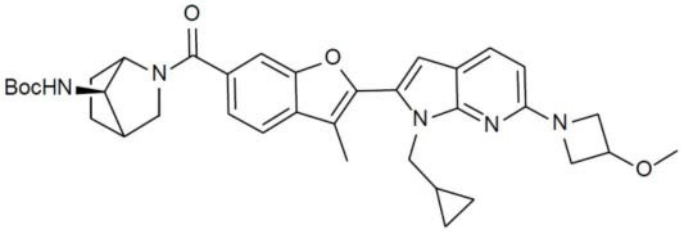
[2607] 实施例173

[2608] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2609] 

[2610] 中间体173A

[2611] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2612] 

[2613] 将RUPHOS(0.041g,0.087mmol)及碳酸铯(0.113g,0.348mmol)添加至中间体165B(0.1g,0.174mmol)、3-甲氧基氮杂环丁烷(0.015g,0.174mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,随后添加$Pd_2(dba)_3$(0.016g,0.017mmol)。将反应混合物加热至110℃且搅拌12小时,经由硅藻土床过滤,使用EtOAc洗涤,且在减压下蒸发滤液以得到残余物。将水(50ml)添加至所获得的残余物中且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(50ml)及盐水(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液以得到粗化合物(100mg)。LC-MS m/z:626$[M+H]^+$。

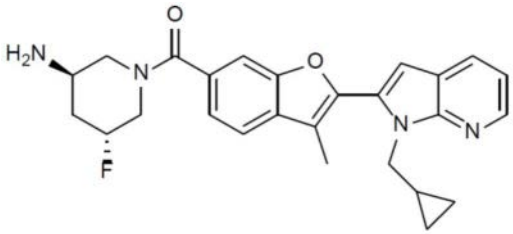
[2614] 实施例173

[2615] 将TFA(0.031ml,0.400mmol)添加至中间体173A(0.05g,0.080mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗产物,得到标题化合物(9.7mg,19%)。LC-MS m/z:526$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:2.024/1.599分钟(方法E/F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.81(d,J=8.6Hz,1H),7.75-

7.61(m,2H),7.47-7.33(m,1H),6.72(s,1H),6.30(d,J＝8.3Hz,1H),4.39-4.32(m,1H),4.27-4.16(m,4H),3.83-3.77(m,2H),3.71-3.49(m,2H),3.27(s,3H),3.20-3.15(m,2H),3.07(br,d,J＝11.0Hz,1H),2.39(s,3H),2.24-2.15(m,1H),2.00-1.65(m,3H),1.45-1.32(m,1H),1.20-1.10(m,1H),0.39-0.31(m,2H),0.31-0.22(m,2H)。

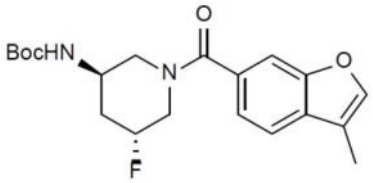
[2616] 实施例174

[2617] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2618] 

[2619] 中间体174A

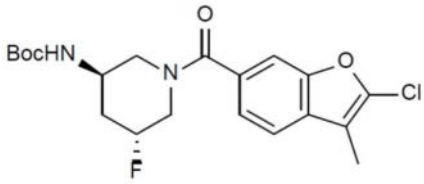
[2620] 叔丁基-((3R,5R)-5-氟-1-(3-甲基苯并呋喃-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2621] 

[2622] 将于DMF(20ml)中的HATU(3.24g,8.51mmol)及DIPEA(1.983ml,11.35mmol)添加至中间体164C(1.0g,5.68mmol)、((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.239g,5.68mmol)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌12小时,用水(200ml)淬灭,且用EtOAc(2×200ml)萃取。将合并的有机层用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用急骤色谱(24g,硅胶柱,70% EtOAc/石油醚)纯化由此获得的粗产物,得到呈胶质液体状的标题化合物(2.0g,94%)。LC-MS m/z:377[M+H]$^+$。

[2623] 中间体174B

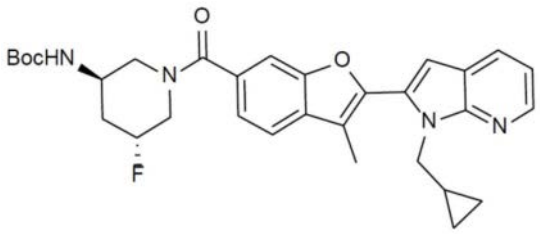
[2624] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-氯-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2625] 

[2626] 在-78℃下于氮气氛围下将LDA(0.266ml,0.531mmol)的1M THF溶液添加至中间体174A(100mg,0.266mmol)于THF(15ml)中的搅拌溶液中,且将反应混合物搅拌1小时,随后添加2ml的THF中的六氯乙烷(69.2mg,0.292mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌4小时,用水(15ml)淬灭且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(30ml)及盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的粗化合物(120mg)。LC-MS m/z:409.3[M-H]$^+$。

[2627] 中间体174C

[2628] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2629] 

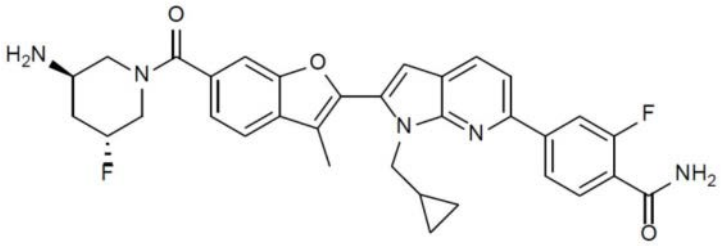
[2630] 将K_2CO_3(121mg,0.876mmol)于水(0.75ml)中的溶液添加至中间体174B(120mg,0.292mmol)及1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(87mg,0.292mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌及脱气溶液中。用氩气对反应混合物脱气,随后添加$Pd(PPh_3)_4$(338mg,0.292mmol)。将反应混合物加热至115℃且搅拌6小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(20ml),且用EtOAc(2×30ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的粗化合物(100mg)。LC/MS m/z:547.4$[M+H]^+$。

[2631] 实施例174

[2632] 将TFA(0.141ml,1.829mmol)添加至中间体174C(100mg,0.183mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌7小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗产物,得到标题化合物(14.2mg,17%)。LC-MS m/z:447.2$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.4分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.37(dd,J=1.5,4.6Hz,1H),8.17-7.99(m,3H),7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.73(s,1H),7.40(dd,J=1.2,8.1Hz,1H),7.27-7.18(m,1H),7.01(s,1H),6.95(s,1H),5.07-4.85(m,1H),4.81-4.66(m,1H),4.42(d,J=7.1Hz,2H),3.57(br,s,2H),3.17(s,1H),2.62-2.52(m,1H),2.45(s,3H),2.35(br,d,J=13.9Hz,1H),2.08(s,1H),1.90(s,1H),1.80(s,1H),1.25-1.14(m,1H),0.38-0.31(m,2H),0.31-0.25(m,2H)。

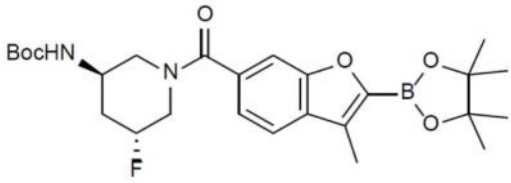
[2633] 实施例175

[2634] 6-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2635] 

[2636] 中间体175A

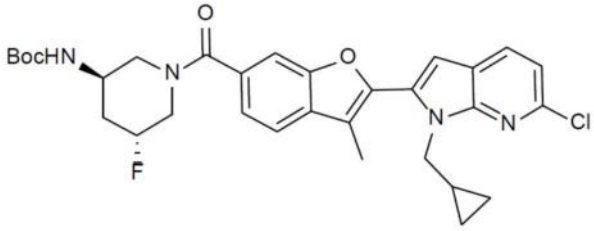
[2637] 叔丁基-((3R,5R)-5-氟-1-(3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯并呋喃-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2638] 

[2639] 在-78℃下将LDA(5.31ml,10.63mmol)的1M THF溶液添加至中间体174A(1.0g,2.66mmol)于THF(20ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,随后在-78℃下添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(1.084ml,5.31mmol)且在-78℃下搅拌2小时。用水(10ml)淬灭且用EtOAc(2×100ml)萃取反应混合物。将合并的有机层用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈胶质液体状的粗物质(1.1g,82%)。LC-MS m/z:503[M+H]$^+$。

[2640] 中间体175B

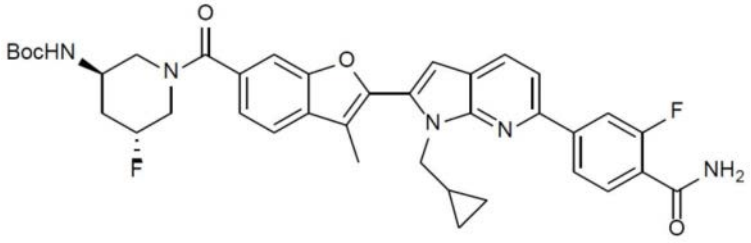
[2641] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2642] 

[2643] 将K_2CO_3(413mg,2.99mmol)于水(1ml)中的溶液添加至中间体175A(500mg,0.995mmol)及6-氯-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体3,331mg,0.995mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加$PdCl_2$(dppf)(72.8mg,0.100mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌17小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(20ml),且用EtOAc(2×30ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的粗物质(180mg,40%)。LC-MS m/z:581.3[M+H]$^+$。

[2644] 中间体175C

[2645] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2646] 

[2647] 将K_2CO_3(64.2mg,0.465mmol)于水(1ml)中的溶液添加至中间体175B(90mg,0.155mmol)及2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯甲酰胺(40.1mg,0.155mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加$PdCl_2$(dppf)(56.7mg,0.077mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌16小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(20ml),且用EtOAc(2×30ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经无水

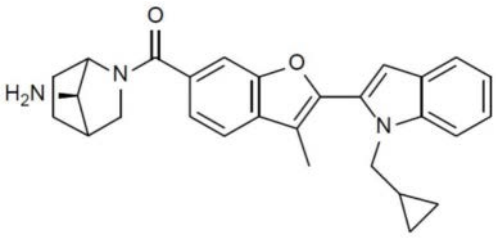
硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的粗产物(90mg)。LC-MS m/z 678.4[M+H]$^+$。

[2648] 实施例175

[2649] 将TFA (0.141ml,1.829mmol)添加至中间体175C(90mg,0.183mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌7小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(6.9mg,16%)。LC-MS m/z:578[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.803/1.607分钟(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.70-8.58(m,2H),8.49-8.39(m,3H),8.18(d,J=8.3Hz,1H),8.03-7.82(m,2H),7.81(d,J=8.1Hz,1H),7.75-7.62(m,3H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),6.98(s,1H),4.56-4.41(m,6H),3.02(td,J=4.2,1.6Hz,1H),2.47(s,3H),2.22-2.09(m,1H),1.63-1.42(m,1H),1.32-1.22(m,2H),0.61-0.49(m,1H),0.44-0.31(m,4H)。

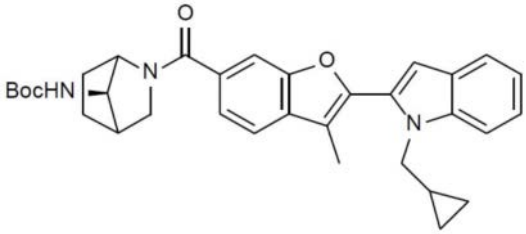
[2650] 实施例176

[2651] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2652] 

[2653] 中间体176A

[2654] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2655] 

[2656] 将K_2CO_3(71.7mg,0.519mmol)于水(0.75ml)中的溶液添加至中间体164E(70mg,0.173mmol)及1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚(中间体10,51.4mg,0.173mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加$Pd(PPh_3)_4$(200mg,0.173mmol)。将反应混合物加热至120℃且搅拌6小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(25ml),且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(25ml)及盐水(25ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的标题化合物(100mg)。LC/MS m/z:540.3[M+H]$^+$。

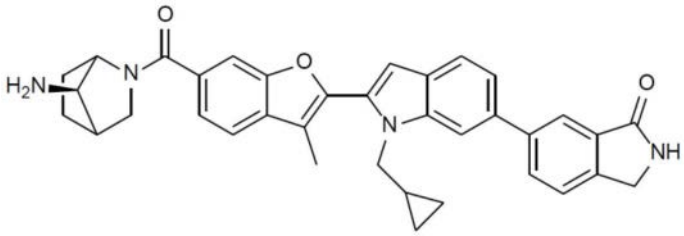
[2657] 实施例176

[2658] 将TFA(0.143ml,1.853mmol)添加至中间体176A(100mg 0.185mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌10小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物。LC-MS m/z:441.2[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.9分钟(方

法H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.29-7.99(m,3H),8.28-7.98(m,2H),7.82-7.67(m,2H),7.54-7.37(m,1H),7.23(t,J＝7.5Hz,1H),7.16(d,J＝9.0Hz,1H),6.8(s,1H),4.55-4.50(m,2H),4.30-4.24(m,2H),4.27(br,d,J＝7.0Hz,1H),4.14(br,s,1H),4.12-4.02(m,1H),3.75-3.41(m,2H),3.25-3.04(m,1H),2.68-2.60(m,1H),2.38(s,3H),1.99-1.82(m,3H),1.74-1.51(m,1H),1.16-0.96(m,1H),0.39-0.27(m,2H),0.15(br,d,J＝4.5Hz,2H)。

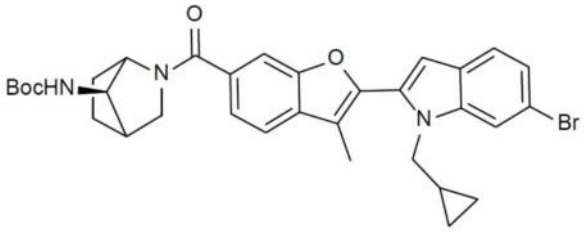
[2659] 实施例177

[2660] 6-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2661] 

[2662] 中间体177A

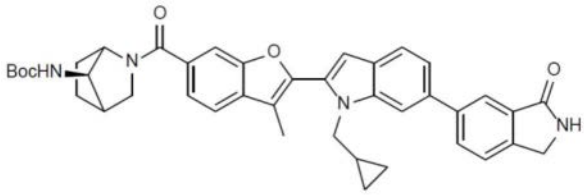
[2663] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2664] 

[2665] 将K_2CO_3(0.368g,2.66mmol)于水(0.1ml)中的溶液添加至中间体165A(0.551g,1.330mmol)及6-溴-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吲哚(中间体-12,0.5g,1.330mmol)于二噁烷(10ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加Pd(PPh$_3$)$_4$(0.123g,0.106mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌3小时,使用EtOAc经由硅藻土床过滤,且在减压下蒸发滤液。使用急骤色谱(12g硅胶柱,70％ EtOAc/石油醚)纯化由此获得的粗产物,得到呈胶质液体状的纯标题化合物(0.28g,34％)。LC-MS m/z:620[M+H]。

[2666] 中间体177B

[2667] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2668] 

[2669] 将K_2CO_3(0.045g,0.323mmol)于水(0.1ml)中的溶液添加至中间体177A(0.1g,0.162mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(0.050g,0.194mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.013g,0.016mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌2小时,使用EtOAc经由硅藻土床过

滤,且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的标题化合物(100mg)。LC-MS m/z:672[M+H]$^+$。

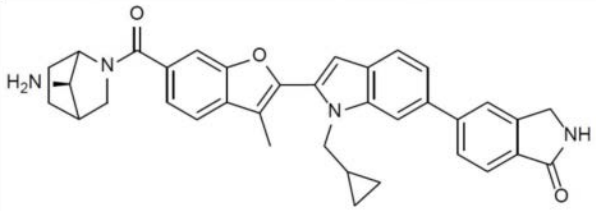
[2670] 实施例177

[2671] 将TFA(0.057ml,0.745mmol)添加至中间体177B(0.1g,0.149mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗产物,得到标题化合物(5.6mg,6.4%)。LC-MS m/z:572[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.739/1.532分钟(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.60(s,1H),8.08-7.99(m,2H),7.81-7.65(m,2H),7.54-7.38(m,3H),6.93(s,1H),4.54-4.38(m,5H),3.68(s,1H),3.52(br,d,J=10.0Hz,1H),3.17(br,s,2H),3.07-2.99(m,1H),2.45-2.38(m,4H),2.25-2.12(m,1H),2.03-1.81(m,3H),1.75-1.65(m,1H),1.48-1.30(m,1H),1.19-1.04(m,1H),0.41-0.33(m,2H),0.21(q,J=5.1Hz,2H)。

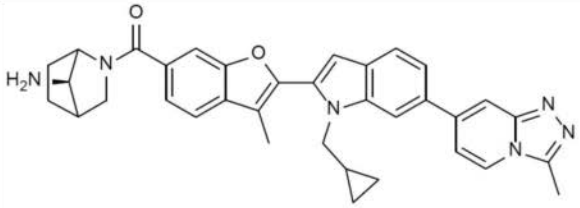
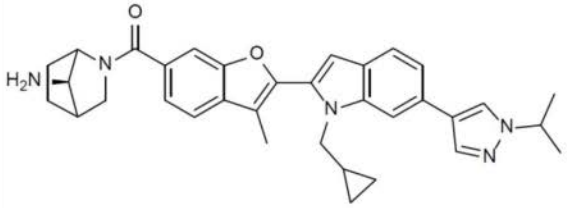
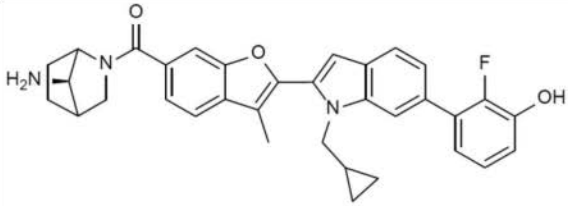
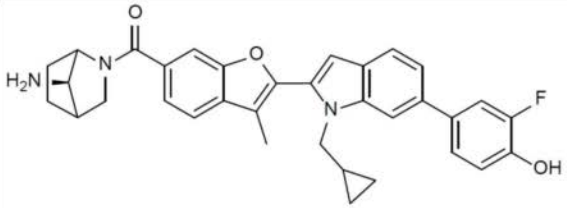
[2672] 遵循与实施例177的化合物类似的制备程序通过中间体177A与适当硼酸酯或硼酸的铃木偶合来制备表21中的实施例178至188的化合物。

[2673] 表21

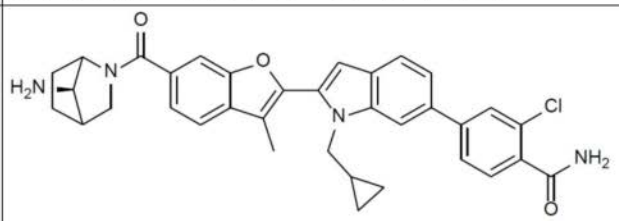
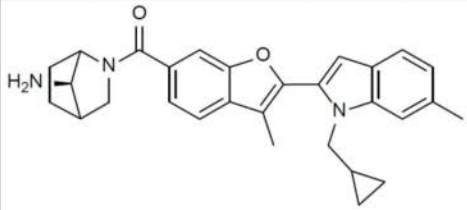
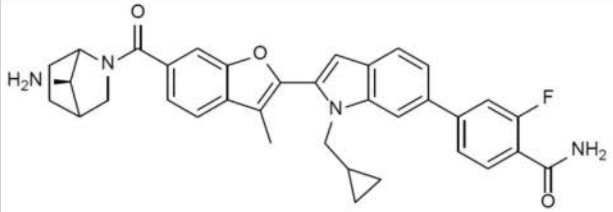
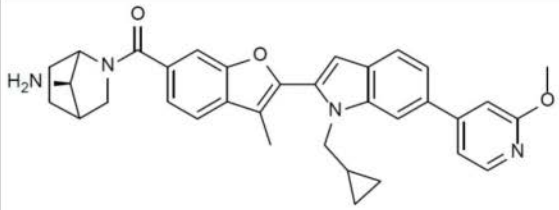
[2674]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
178	 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋

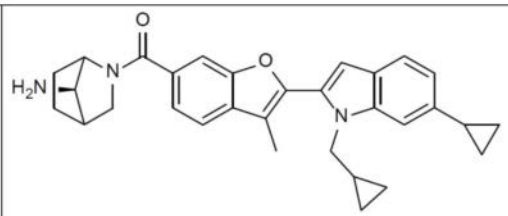
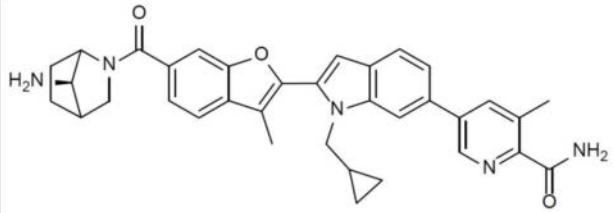
[2675]

	喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮 分析资料: 571.3, 1.704分钟(方法E)
179	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 571.3, 1.578分钟(方法E)
180	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 548.4, 1.991分钟(方法E)
181	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 550.3, 1.962分钟(方法E)
182	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-4-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2676]

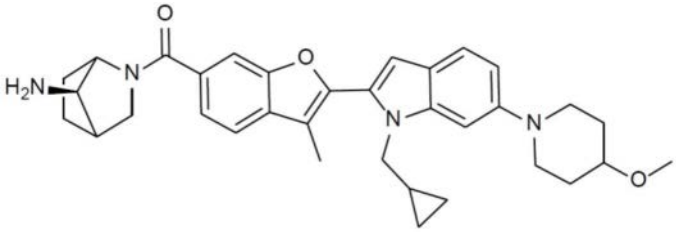
	分析资料：550.3, 1.944分钟(方法E)
183	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺 分析资料：593.4, 1.782分钟(方法E)
184	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲基-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：454.3, 2.177分钟(方法E)
185	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：577.3, 1.790分钟(方法E)
186	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：547.4, 2.146分钟(方法E)

[2677]

187	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-环丙基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 480.3, 2.252分钟(方法E)
188	 5-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-甲基吡啶酰胺 分析资料: 574.3, 1.802分钟(方法E)

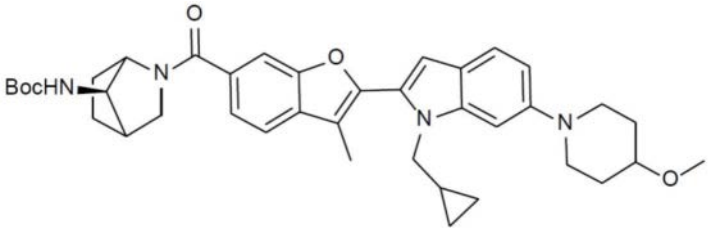
[2678] 实施例189

[2679] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2680] 

[2681] 中间体189A

[2682] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2683] 

[2684] 将叔丁醇钾(0.036g,0.323mmol)及XPHOS(0.039g,0.081mmol)添加至中间体177A(0.1g,0.162mmol)、4-甲氧基-哌啶(0.019g,0.162mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,随后添加乙酸钯(II)(10.89mg,0.048mmol)。将反应混合物加热至110℃且搅拌12小时,使用EtOAc(50ml)经由硅藻土床过滤,且在减压下蒸发滤液以得到残余物。将水(50ml)添加至残余物中,且用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水(50ml)及盐水(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕

色固体状的标题化合物(90mg,85%)。LC-MS m/z:653[M+H]。

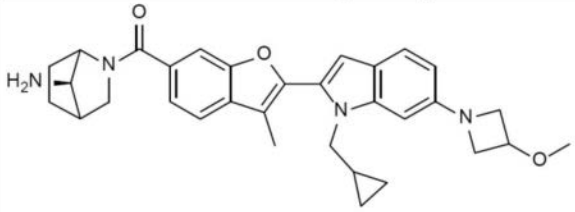
[2685] 实施例189

[2686] 将TFA(0.059ml,0.766mmol)添加至中间体189A(0.1g,0.153mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗产物,得到标题化合物(9.6mg,10%)。LC-MS m/z:553[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.009/1.117分钟(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.73(s,1H),7.65(s,1H),7.49-7.43(m,1H),7.39(dd,J=0.7,7.6Hz,1H),7.03(d,J=1.0Hz,1H),6.91-6.87(m,1H),6.73(s,1H),4.24(br,d,J=6.8Hz,2H),3.70(br,d,J=1.2Hz,1H),3.57-3.50(m,3H),3.07(br,d,J=10.8Hz,1H),2.97-2.91(m,2H),2.37(s,4H),2.26 -2.15(m,1H),2.03-1.88(m,5H),1.73-1.54(m,3H),1.12-1.04(m,1H),0.39-0.28(m,2H),0.17(br,d,J=4.2Hz,2H)。

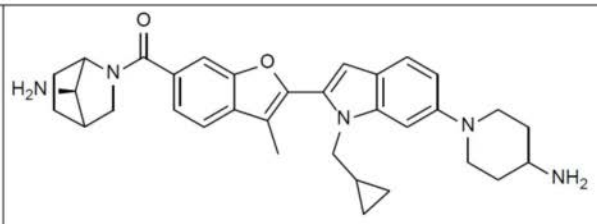
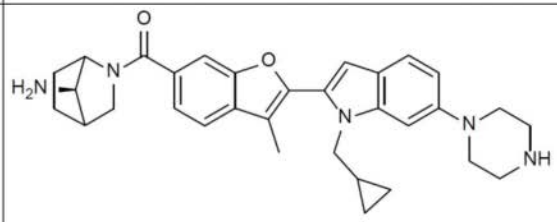
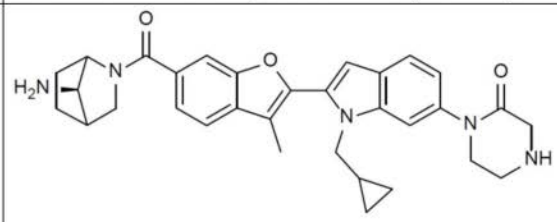
[2687] 遵循与实施例189的化合物类似的制备程序使用中间体177A及适当胺来制备表22中的实施例190至193的化合物。

[2688] 表22

[2689]

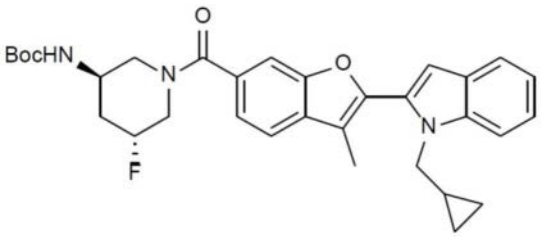
实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
190	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 525.4, 1.389分钟(方法F)

[2690]

191	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：538.3, 1.375分钟(方法E)
192	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：524.3, 1.377分钟(方法E)
193	 1-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌嗪-2-酮 分析资料：538.3, 1.289分钟(方法E)

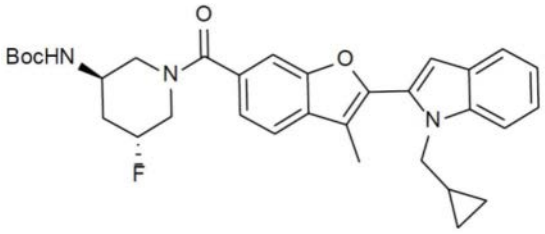
[2691] 实施例-194

[2692] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2693] 

[2694] 中间体194A

[2695] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2696] 

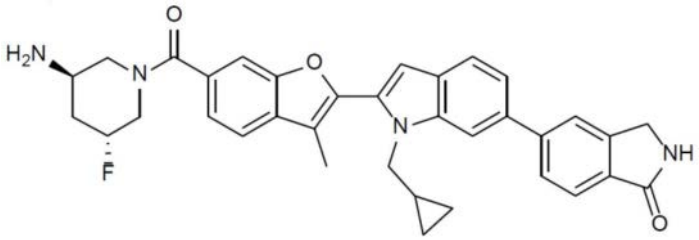
[2697] 将K_2CO_3(101mg,0.730mmol)于水(0.75ml)中的溶液添加至中间体174B(100mg,0.243mmol)及1-(环丙基甲基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚(中间体10,72.3mg,0.243mmol)于二噁烷(3ml)中的搅拌及脱气溶液中。用氩气对反应混合物脱气,随后添加$Pd(PPh_3)_4$(281mg,0.243mmol)。将反应混合物加热至115℃且搅拌6小时,在减压下蒸发至干燥,添加水(25ml),且用EtOAc(2×25ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的标题化合物(100mg)。LC-MS m/z:546.5$[M+H]^+$。

[2698] 实施例194

[2699] 将TFA(0.141ml,1.833mmol)添加至中间体194A(100mg,0.183mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌7小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗产物,得到标题化合物(1.3mg,1.4%)。LC-MS m/z:446.3$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.8分钟(方法F)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.79(d,J=7.8Hz,1H),7.71-7.63(m,3H),7.37(dd,J=1.3,7.9Hz,1H),7.30-7.23(m,1H),7.16-7.06(m,1H),6.90(s,1H),5.04-4.82(m,1H),4.73-4.39(m,1H),4.30(d,J=6.8Hz,2H),3.94-3.83(m,1H),2.86-2.74(m,1H),2.41(s,3H),2.31-2.21(m,1H),1.84 -1.64(m,1H),1.24(s,2H),1.18-1.07(m,1H),0.41-0.27(m,2H),0.24-0.11(m,2H)。

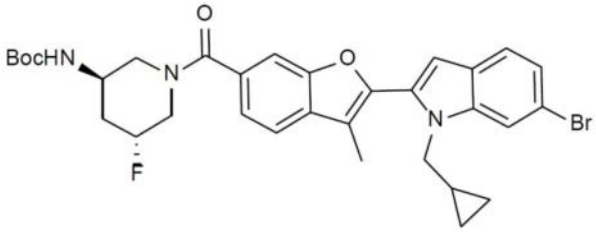
[2700] 实施例195

[2701] 5-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)异吲哚啉-1-酮

[2702] 

[2703] 中间体195A

[2704] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

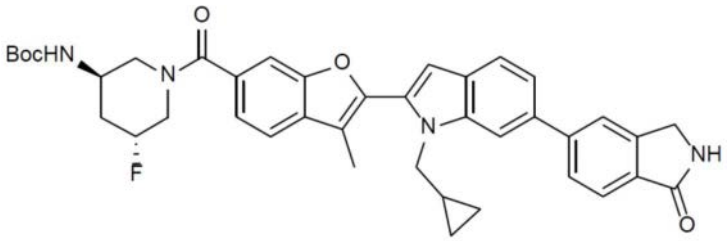
[2705] 

[2706] 将K_2CO_3(0.715g,5.18mmol)于水(0.5ml)中的溶液添加至中间体175A(1.3g,

2.59mmol)及6-溴-1-(环丙基甲基)-2-碘-1H-吲哚(中间体-12,0.973g,2.59mmol)于二噁烷(12ml)中的搅拌及脱气溶液中。用氩气对反应混合物脱气,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.190g,0.233mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌3小时,用水(100ml)稀释且用EtOAc(2×100ml)萃取。将合并的有机层用水(100ml)及盐水(100ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用硅胶柱(40g,硅胶柱,70% EtOAc/石油醚)纯化粗物质,得到呈胶质液体状的标题化合物(1.1g,68%)。LC-MS m/z:626$[M+H]^+$。

[2707] 中间体195B

[2708] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(1-氧代异吲哚啉-5-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2709] 

[2710] 将K_2CO_3(0.044g,0.320mmol)于水(0.5ml)中的溶液添加至中间体195A(0.1g,0.160mmol)及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)异吲哚啉-1-酮(0.050g,0.192mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。用氩气对反应混合物脱气,随后添加$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物(0.013g,0.016mmol)。将反应混合物加热至80℃且搅拌12小时,使用乙酸乙酯经由硅藻土床过滤,且在减压下浓缩滤液,得到标题化合物(100mg,91%)。LC/MS m/z=677.4$[M+H]^+$。

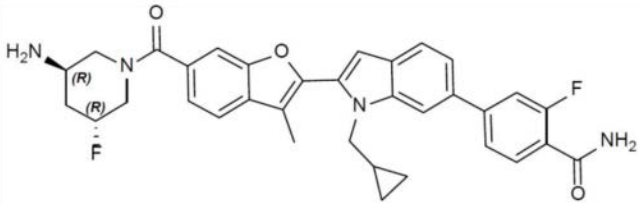
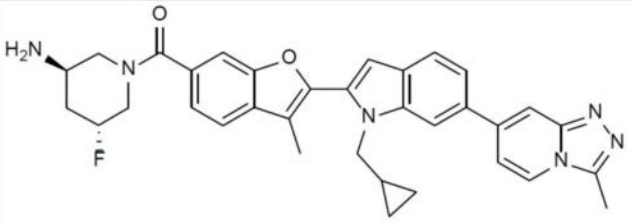
[2711] 实施例195

[2712] 将TFA(0.056ml,0.732mmol)添加至195B(0.1g,0.146mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化所获得的粗产物,得到标题化合物(2mg,2.1%)。LC/MS m/z:577.3$[M+H]^+$。LC-MS保留时间:1.678/1.529分钟(方法E/F);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.55(s,1H),8.03(s,1H),7.98(s,1H),7.90(br,dd,J=1.1,8.4Hz,2H),7.83-7.74(m,4H),7.70(br,d,J=0.7Hz,1H),7.52(d,J=9.0Hz,1H),7.39(d,J=7.6Hz,1H),6.95(s,1H),4.47(s,3H),4.45-4.39(m,2H),3.01-2.88(m,2H),2.44(s,3H),2.28(br,t,J=7.5Hz,1H),1.92-1.74(m,2H),1.57-1.39(m,2H),1.30-1.08(m,14H),0.90-0.79(m,2H),0.43-0.32(m,2H),0.25-0.17(m,2H)。

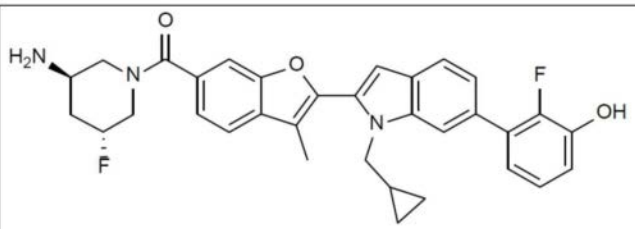
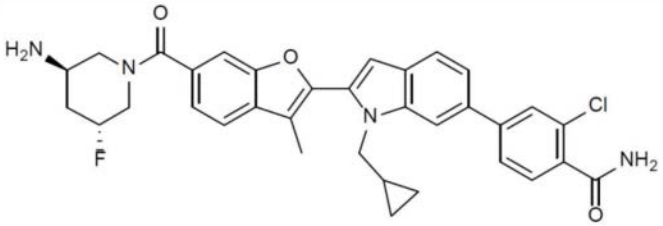
[2713] 遵循与实施例195的化合物类似的制备程序使用中间体195A及适当硼酸酯或硼酸来制备表23中的实施例196至199的化合物。

[2714] 表23

[2715]

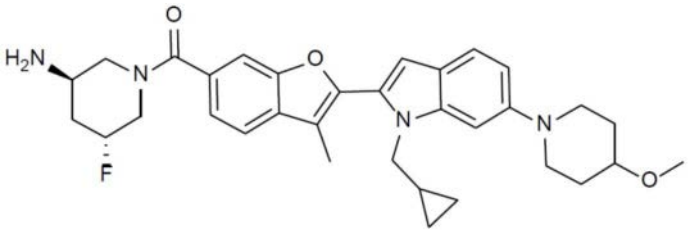
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
196	 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料：583.4, 1.755分钟(方法E)
197	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：577.3, 1.562分钟(方法E)

[2716]

198	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-氟-3-羟苯基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 556.3, 1.933分钟(方法E)
199	 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺 分析资料: 599.3, 1.741分钟(方法E)

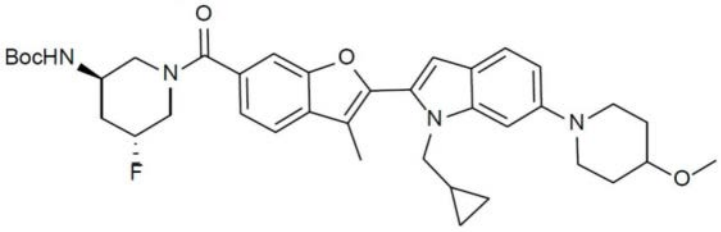
[2717] 实施例200

[2718] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2719] 

[2720] 中间体200A

[2721] 叔丁基-((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸酯

[2722] 

[2723] 将叔丁醇钾(0.036g,0.320mmol)、XPHOS(0.038g,0.080mmol)添加至中间体195A(0.1g,0.160mmol)、(0.018g,0.160mmol)于二噁烷(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物用氮气吹扫5分钟,随后添加乙酸钯(II)(10.89mg,0.048mmol)。将反应混合物加热至110℃且搅拌12小时,使用EtOAc(50ml)经由硅藻土床过滤,且在减压下蒸发滤液。将水(50ml)添加至由此获得的残余物中,其用EtOAc(2×50ml)萃取。将合并的有机层用水

(50ml)及盐水(50ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的标题化合物(90mg,85%)。LC-MS m/z:659.4[M+H]$^+$。

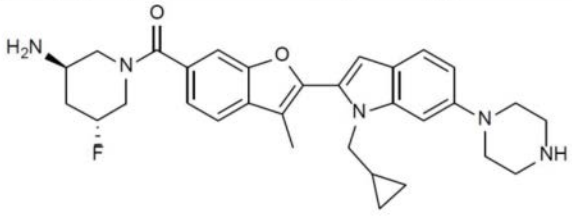
[2724] 实施例200

[2725] 将TFA(0.029ml,0.379mmol)添加至中间体200A(0.05g,0.076mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下蒸发,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(6.8mg,15%)。LC-MS m/z:559[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.959/1.161分钟(方法E/F)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.17-7.91(m,2H),7.77(d,J=8.3Hz,1H),7.67(s,1H),7.60-7.52(m,1H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.07-6.96(m,1H),6.80(s,1H),4.26(br,d,J=6.8Hz,2H),3.57(br,dd,J=1.6,4.5Hz,3H),3.31(s,6H),3.12-2.87(m,2H),2.38(s,5H),2.11-2.01(m,2H),1.89-1.58(m,1H),1.23(s,1H),1.11(br,d,J=7.1Hz,1H),0.41-0.30(m,2H),0.19(d,J=4.6Hz,2H)。

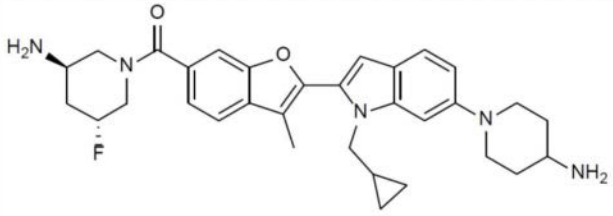
[2726] 遵循与实施例200的化合物类似的制备程序使用中间体195A及适当胺来制备表24中的实施例201及202的化合物。

[2727] 表24

[2728]

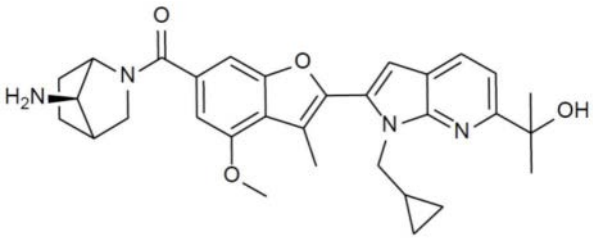
实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
201	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(哌嗪-1-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: LC-MS m/z: 530.3 [M+H]$^+$; HPLC保留时间: 1.171分钟(方法E)

[2729]

202	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(6-(4-氨基哌啶-1-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: LC-MS m/z: 544.3[M+H]$^+$; HPLC保留时间: 2.007分钟(方法E)

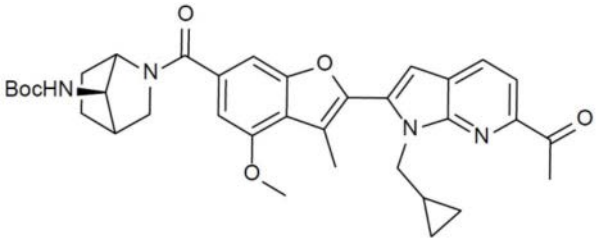
[2730] 实施例203

[2731] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2732] 

[2733] 中间体203A

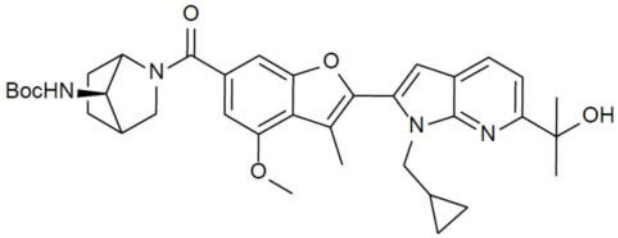
[2734] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2735] 

[2736] 将三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(119mg,0.331mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(38.2mg,0.033mmol)添加至中间体146B(200mg,0.331mmol)于甲苯(5ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物加热至85℃且搅拌14小时,在减压下蒸发至干燥,且使用硅胶柱(12g,Redisep®SiO_2柱,用45% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到呈棕色固体状的标题化合物(120mg,59%)。LC-MS m/z:613.4$[M+H]^+$。

[2737] 中间体203B

[2738] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2739] 

[2740] 在0℃下将溴化甲基镁(0.245ml,0.490mmol,2M于THF中)添加至中间体203A(100mg,0.163mmol)于THF中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌2小时,用饱和氯化铵水溶液(20ml)淬灭,且用EtOAc(2×10ml)萃取。将合并的有机层用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈棕色固体状的粗产物(130mg)。LC-MS m/z:629.5$[M+H]^+$。

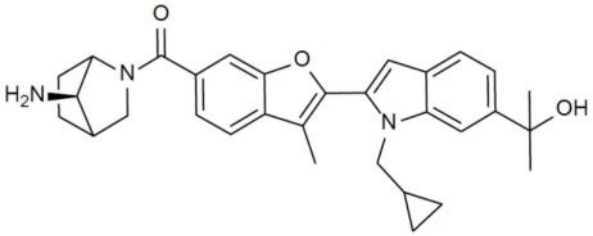
[2741] 实施例203

[2742] 将TFA(0.123ml,1.590mmol)添加至203B(100mg,0.159mmol)于DCM(3ml)中的溶液中,且将反应混合物在室温下搅拌6小时。在减压下蒸发反应混合物,且使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(1.21mg,1%)。LC-MS m/z:529.3$[M+H]^+$。LC-MS保留时

间:1.921/1.643分钟(方法E/F)。

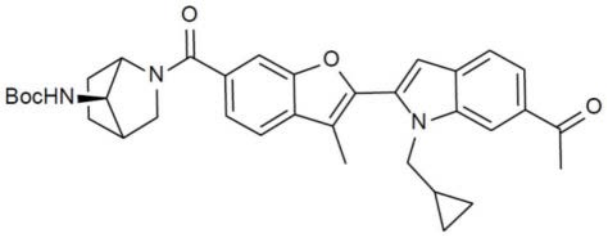
[2743] 实施例204

[2744] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-基)甲酮

[2745] 

[2746] 中间体204A

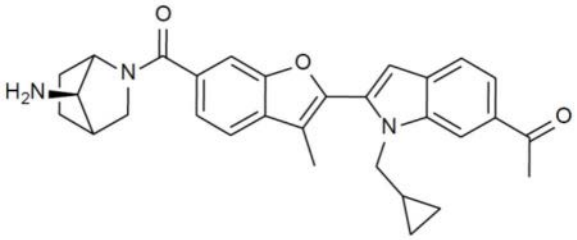
[2747] 叔丁基-((7R)-2-(2-(6-乙酰基-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2748] 

[2749] 将三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.234g,0.647mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.023g,0.032mmol)添加至中间体177A(0.2g,0.323mmol)于甲苯(2ml)中的搅拌及脱气溶液中。将反应混合物加热至90℃且搅拌3小时,在减压下蒸发,且使用硅胶柱(4g,Redisep®SiO_2柱,用70% EtOAc/正己烷洗脱)纯化由此获得的粗产物,得到呈胶质液体状的标题化合物(0.13g,69%)。LC-MS m/z:582.4$[M+H]^+$。

[2750] 中间体204B

[2751] 叔丁基-((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-6-(2-羟基丙-2-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并呋喃-6-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸酯

[2752] 

[2753] 将TFA(0.040ml,0.516mmol)添加至中间体204A(0.06g,0.103mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下蒸发,用10%碳酸氢钠溶液(20ml)稀释,且用EtOAc(2×20ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液,得到呈胶质液体状的粗产物(50mg)。LC-MS m/z:482.3$[M+H]^+$。

[2754] 实施例204

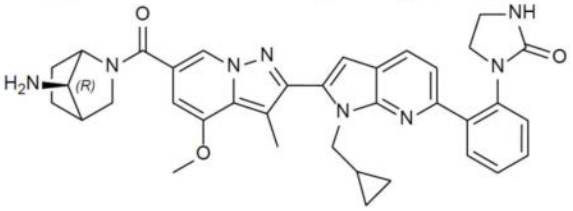
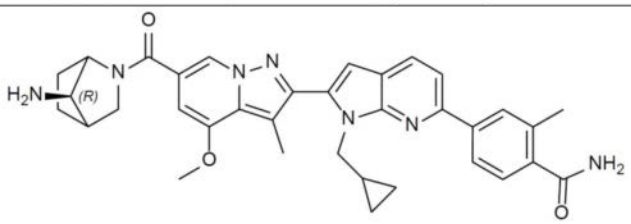
[2755] 在0℃下将溴化甲基镁(0.125ml,0.125mmol)添加至中间体204B(0.05g,0.104mmol)于THF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用饱和氯化铵

水溶液(20ml)淬灭,且用EtOAc(2×20ml)萃取。将合并的有机层用水(20ml)及盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下蒸发滤液。使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到标题化合物(3.5mg,6%)。LC/MS m/z:498.4[M+H]$^+$,保留时间:3.476分钟(方法H)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:7.76(s,1H),7.73-7.66(m,3H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.24(s,1H),6.82(s,1H),5.04(s,1H),4.27(d,J=7.0Hz,2H),3.51(s,4H),2.39-2.36(m,4H),2.29-2.19(m,4H),1.83-1.69(m,2H),1.66(s,1H),1.56-1.41(m,6H),1.36(br,d,J=8.0Hz,1H),1.34-1.10(m,4H),0.98-0.77(m,1H),0.39-0.34(m,2H),0.19(br,d,J=4.0Hz,2H)。

[2756] 遵循与实施例3的化合物类似的制备程序使用中间体2E与适当硼酸或硼酸酯的铃木偶合反应来制备表25中的实施例205及206的化合物。

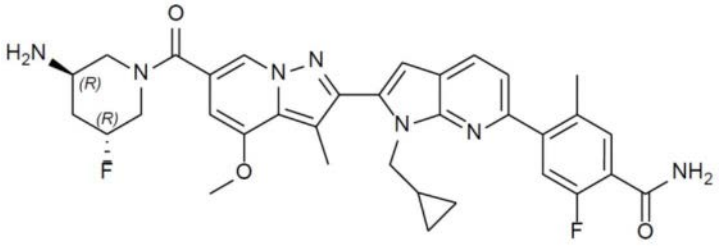
[2757] 表25

[2758]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
205	 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮 分析资料: 631.4; 1.568分钟(方法E)
206	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺 分析资料: 604.4; 1.781分钟(方法E)

[2759] 实施例207

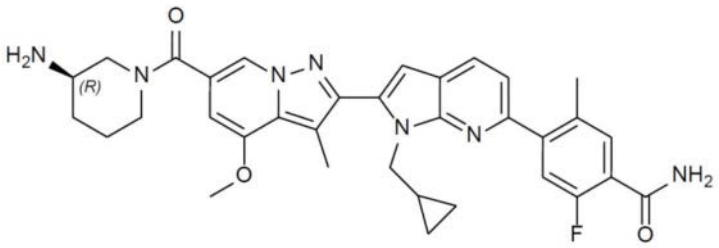
[2760] 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺

[2761] 

[2762] 遵循与实施例16的化合物制备类似的程序使用中间体15A及适当硼酸或硼酸酯来制备实施例207的化合物。LC-MS m/z:627.3[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.762分钟(HPLC方法E)。

[2763] 实施例208

[2764] 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺

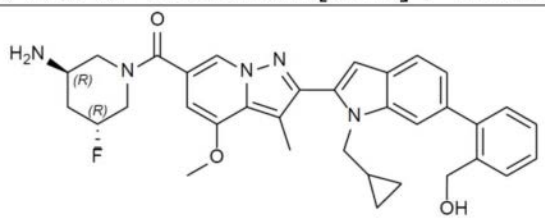
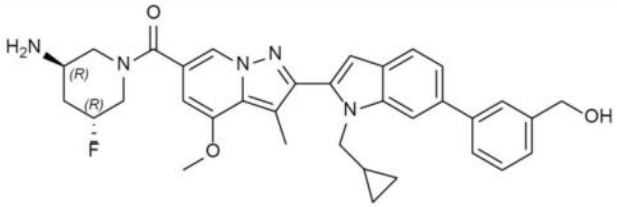
[2765] 

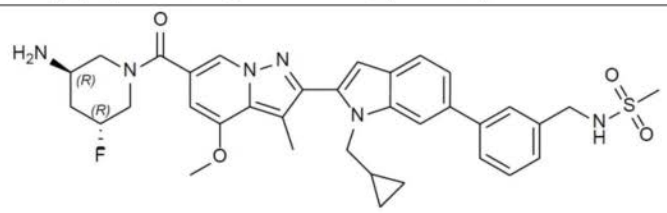
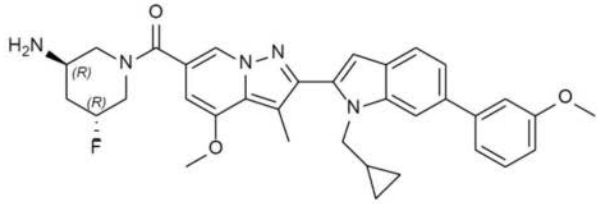
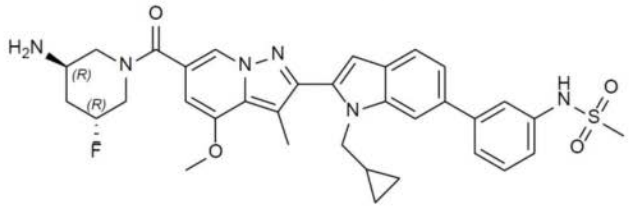
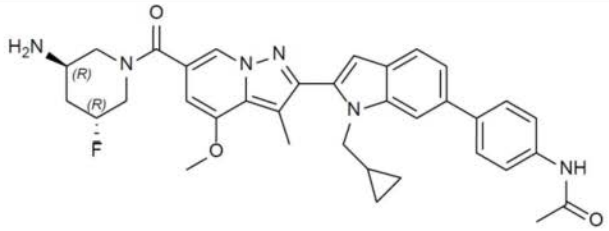
[2766] 遵循与实施例3的化合物类似的制备程序于酰胺形成反应中使用中间体2D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于铃木偶合反应中使用适当硼酸或硼酸酯来制备实施例208的化合物。LC-MS m/z:609.3[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.710分钟(HPLC方法E)。

[2767] 遵循与实施例29的化合物类似的制备程序通过中间体29A与适当硼酸或硼酸酯的铃木偶合来制备表26中的实施例209至226的化合物。

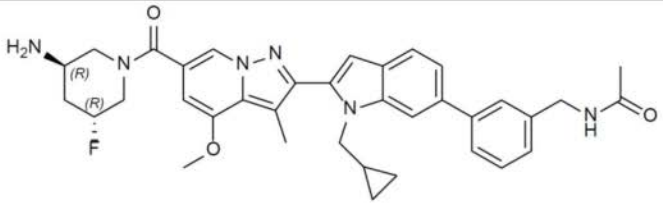
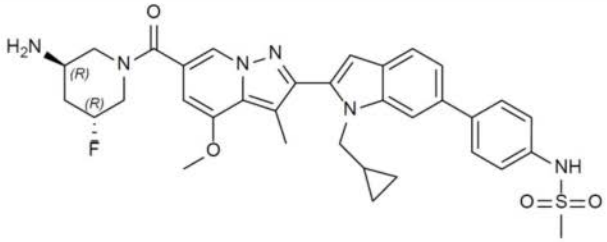
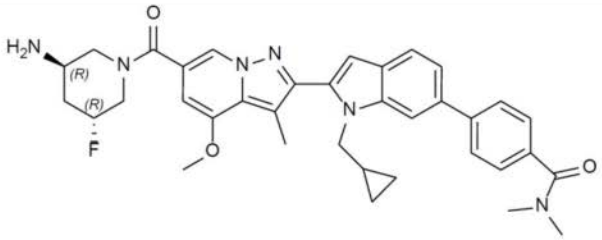
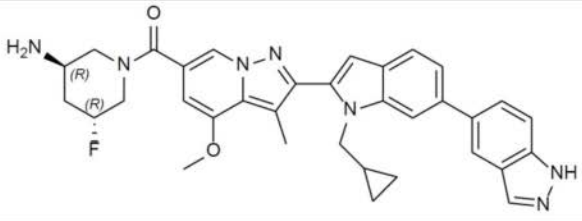
[2768] 表26

[2769]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法1)
209	 [2-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇 分析资料：582.3; 1.913分钟(方法E)
210	

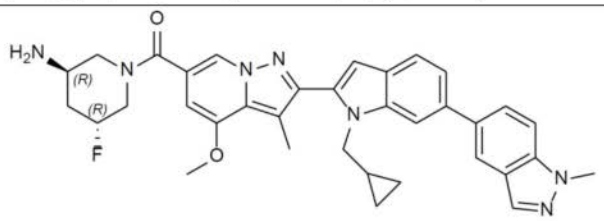
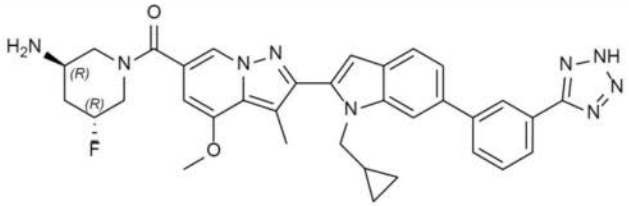
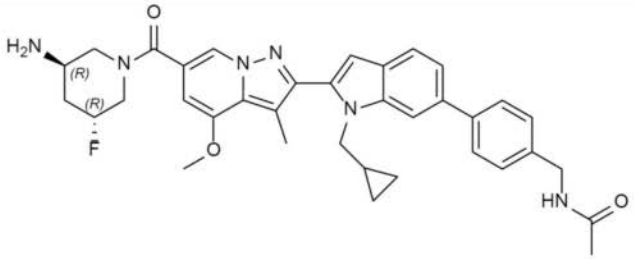
	[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇 分析资料: 582.3; 1.856分钟(方法E)
211	 N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺 分析资料: 659.3; 1.878分钟(方法E)
212	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基苯基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料: 582.3; 2.275分钟(方法E)
213	 N-[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺 分析资料: 645.3, 1.871分钟(方法E)
214	 N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑

[2770]

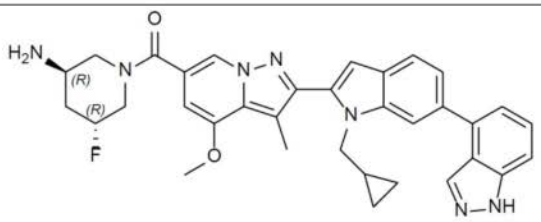
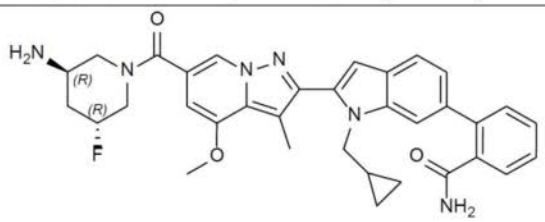
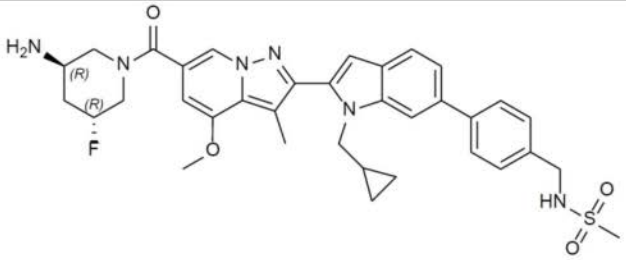
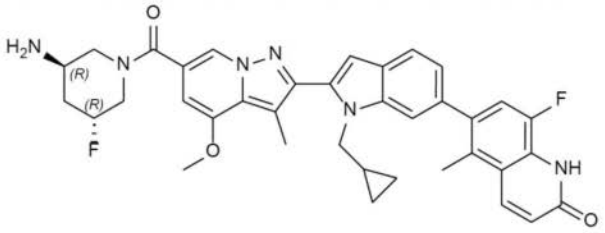
	并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]乙酰胺 分析资料: 609.3; 1.772分钟(方法E)
215	 N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺 分析资料: 623.2.3; 1.782分钟(方法E)
216	 N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺 分析资料: 645.2; 1.828分钟(方法E)
217	 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 分析资料: 623.3; 1.864分钟(方法E)
218	

[2771]

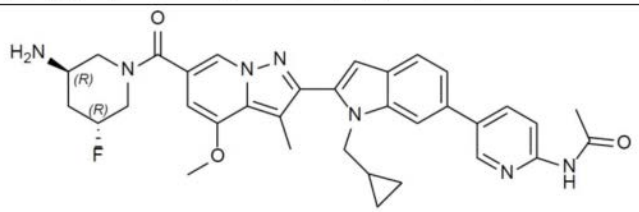
[2772]

	(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料: 592.3; 1.819分钟(方法E)
219	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料: 606.3; 2.054分钟(方法E)
220	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料: 620.3; 1.455分钟(方法E)
221	 N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺 分析资料: 623.3; 1.742分钟(方法E)

[2773]

222	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料: 592.3; 1.876分钟(方法E)
223	 2-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺 分析资料: 595.3; 1.653分钟(方法E)
224	 N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺 分析资料: 659.2; 1.865分钟(方法E)
225	 6-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮

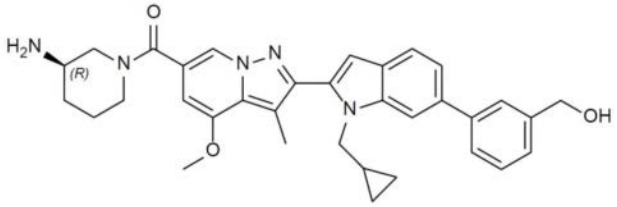
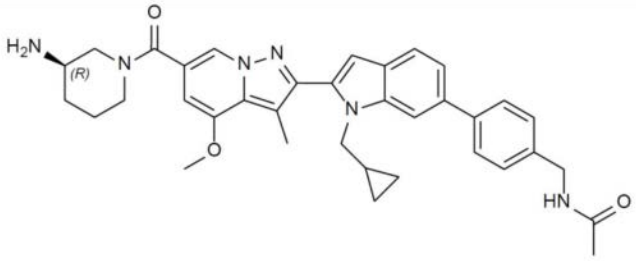
[2774]

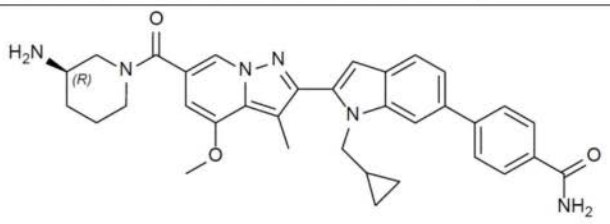
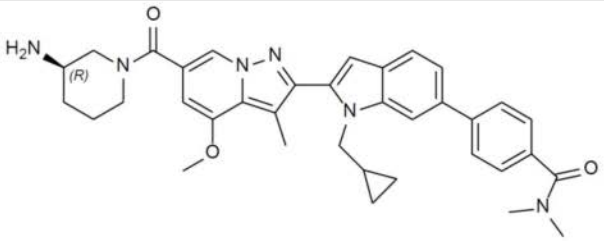
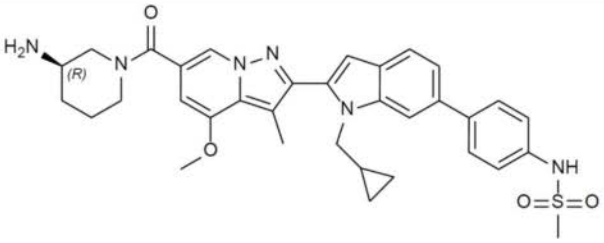
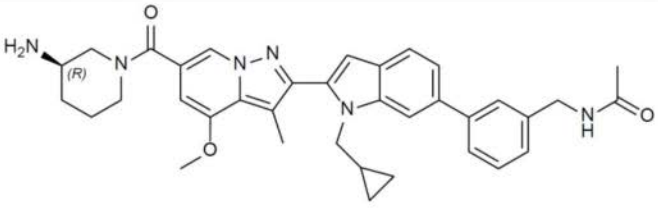
	分析资料：651.3, 1.807分钟(方法E)
226	 N-[5-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-2-基]乙酰胺 分析资料：610.3; 1.721分钟(方法E)

[2775] 遵循与实施例29的化合物类似的制备程序于酰胺形成中使用中间体23D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于铃木偶合反应中使用适当硼酸/硼酸酯来制备表27中的实施例227至240的化合物。

[2776] 表27

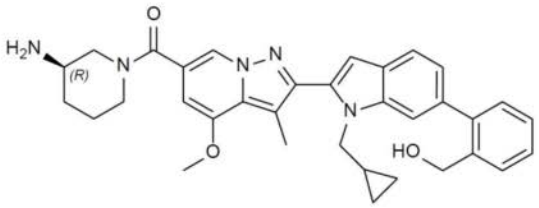
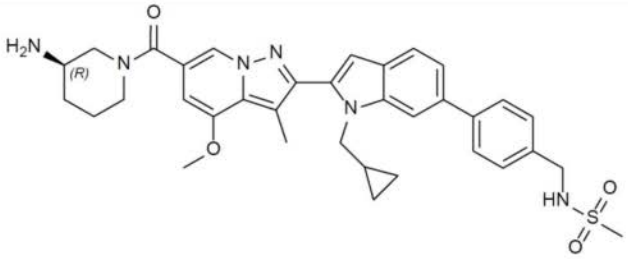
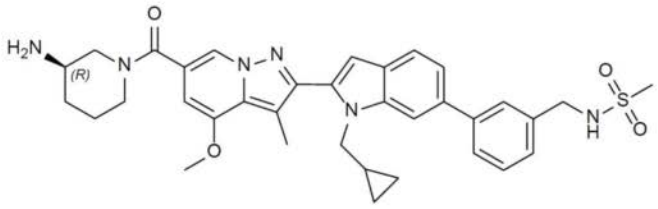
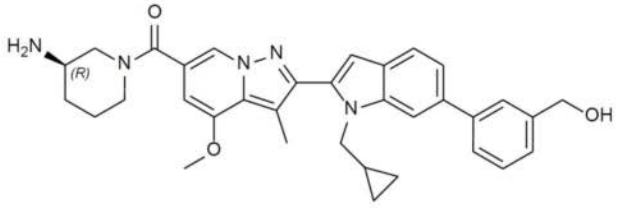
[2777]

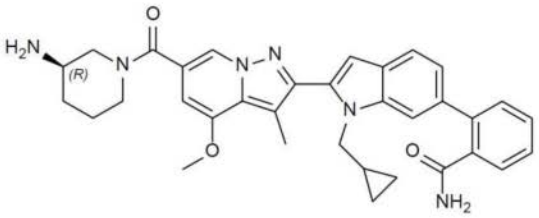
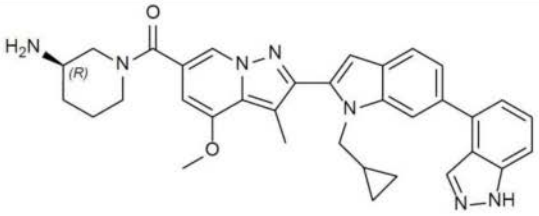
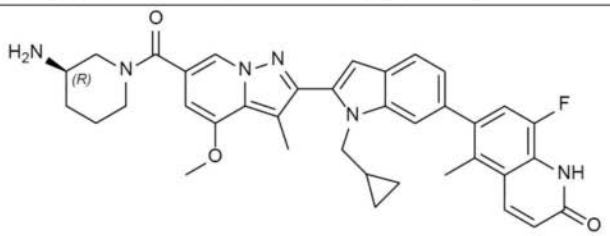
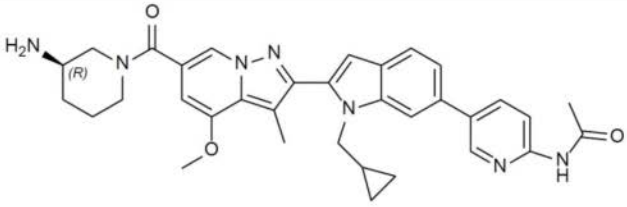
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法1)
227	 [3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇 分析资料：564.3; 1.777分钟(方法E)
228	 N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺

	分析资料: 605.3; 1.602分钟(方法E)
229	 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺 分析资料: 577.3; 1.557分钟(方法E)
230	 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 分析资料: 605.3; 1.771分钟(方法E)
231	 N-[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺 分析资料: 625.3; 1.743分钟(方法E)
232	 N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺 分析资料: 605.3, 1.699分钟(方法E)

[2778]

[2779]

233	 [2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇 分析资料: 564.3; 1.831分钟(方法E)
234	 N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺 分析资料: 641.2; 1.763分钟(方法E)
235	 N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺 分析资料: 641.3; 1.802分钟(方法E)
236	 [3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇 分析资料: 564.2; 1.738分钟(方法E)

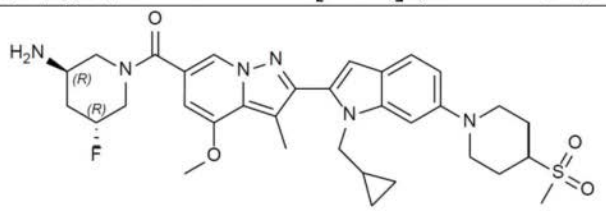
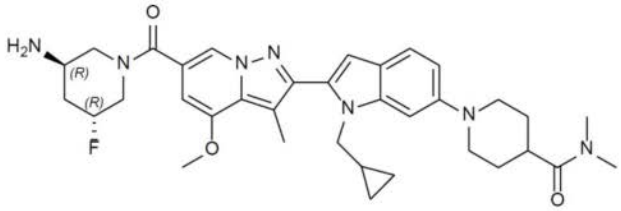
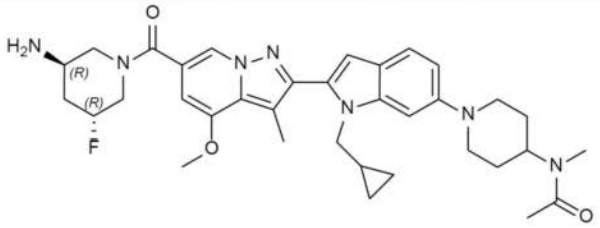
237	 2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺 分析资料: 577.3; 1.573分钟(方法E)
238	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 574.3; 1.703分钟(方法E)
239	 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮 分析资料: 633.3; 1.753分钟(方法E)
240	 N-[5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-2-基]乙酰胺 分析资料: 592.3; 1.640分钟(方法E)

[2780]

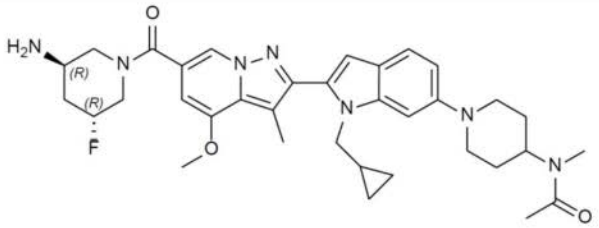
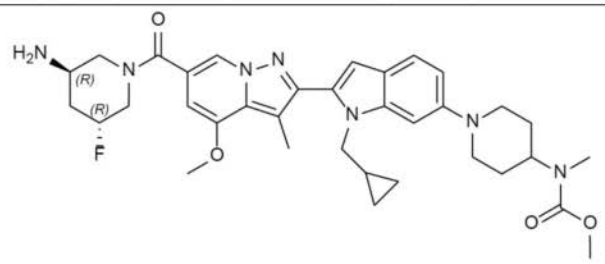
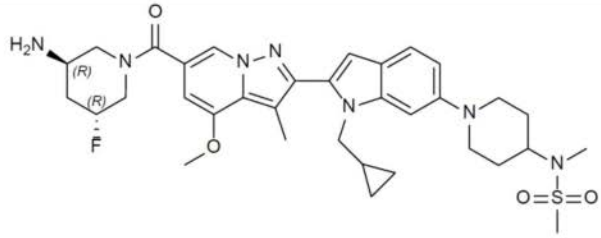
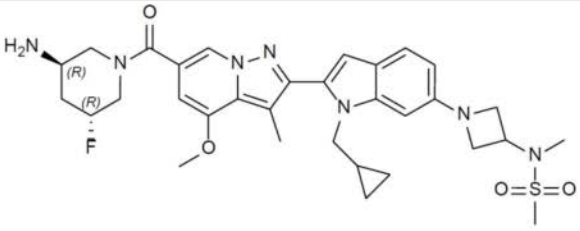
[2781] 遵循与实施例33的化合物类似的制备程序通过中间体29A与适当胺的巴哈法偶合来制备表28中的实施例241至247的化合物。

[2782] 表28

[2783]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
241	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料：637.2; 1.588分钟(方法E)
242	 1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲酰胺 分析资料：630.4; 1.634分钟(方法E)
243	 N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺 分析资料：630.4; 1.423分钟(方法E)

[2784]

244	 N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺 分析资料: 630.4; 1.617分钟(方法E)
245	 N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯 分析资料: 646.3; 1.895分钟(方法E)
246	 N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺 分析资料: 666.3; 1.733分钟(方法E)
247	

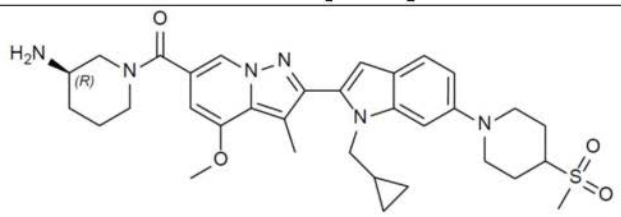
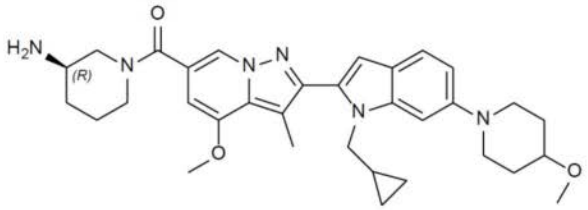
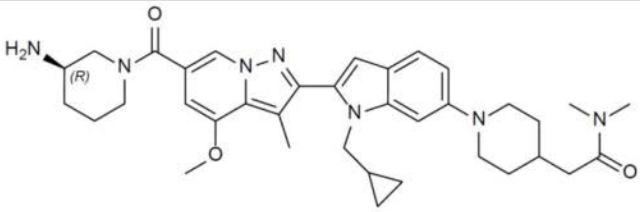
[2785]

	N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基甲烷磺酰胺 分析资料: 638.3; 1.670分钟(方法E)

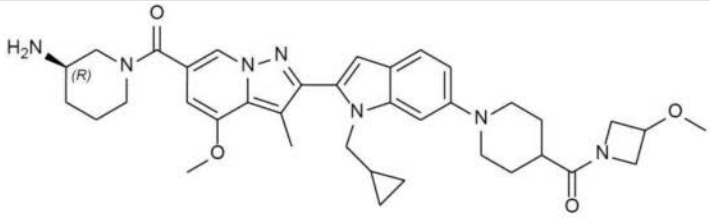
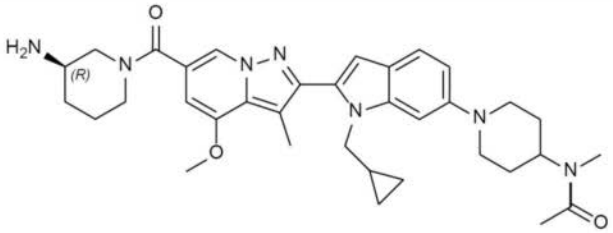
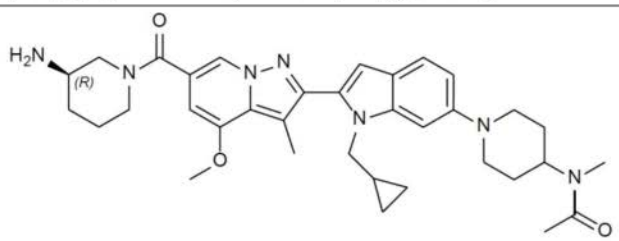
[2786] 遵循与实施例33的化合物类似的制备程序通过使用用于酰胺形成的中间体23D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于巴哈法偶合反应中的适当二级胺来制备表29中的实施例248至256的化合物。

[2787] 表29

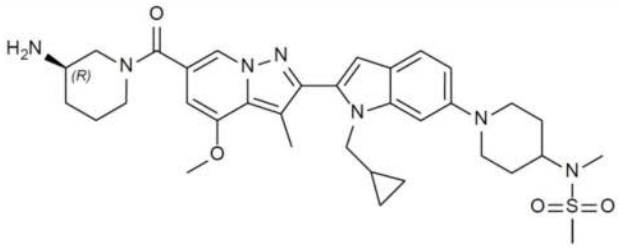
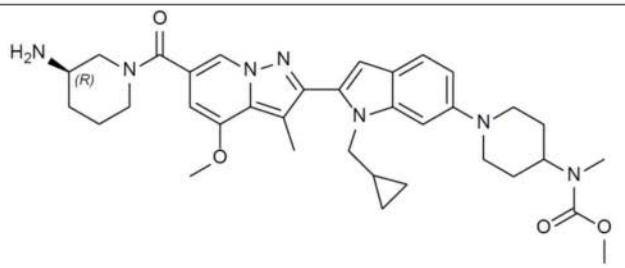
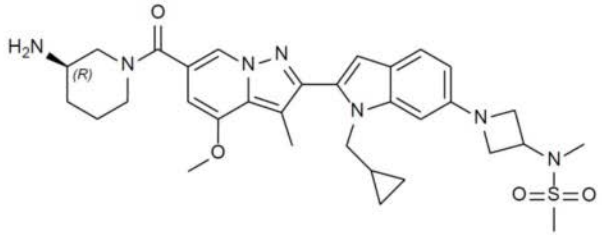
[2788]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z $[M+H]^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
248	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 619.3; 1.530分钟(方法E)
249	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 571.3, 1.837分钟(方法E)
250	 2-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-

[2789]

	a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N,N-二甲基乙酰胺 分析资料：626.3; 1.647分钟(方法E)
251	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料：654.4; 1.565分钟(方法E)
252	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺 分析资料：612.4; 1.571分钟(方法E)
253	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺 分析资料：612.4; 1.566分钟(方法E)

[2790]

254	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺 分析资料: 648.3; 1.677分钟(方法E)
255	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯 分析资料: 628.4; 1.840分钟(方法E)
256	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基甲烷磺酰胺 分析资料: 620.3; 1.631分钟(方法E)

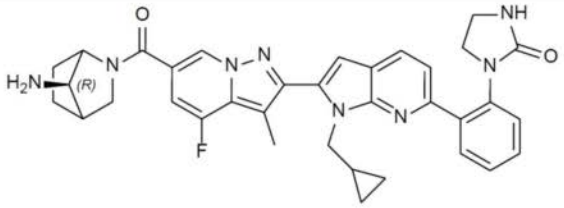
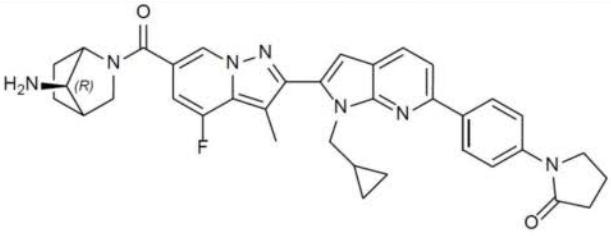
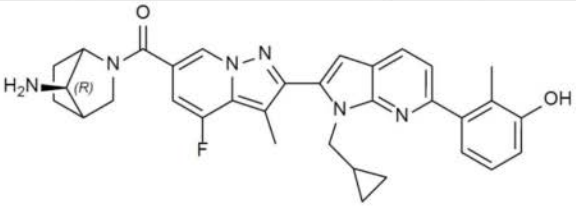
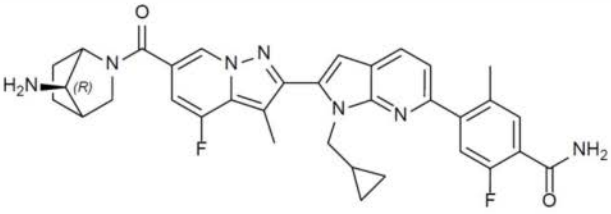
[2791] 遵循与实施例40的化合物类似的制备程序使用中间体39E与适当硼酸或硼酸酯的铃木偶合来制备表30中的实施例257至264的化合物。

[2792] 表30

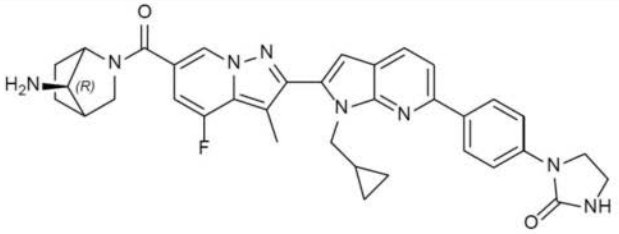
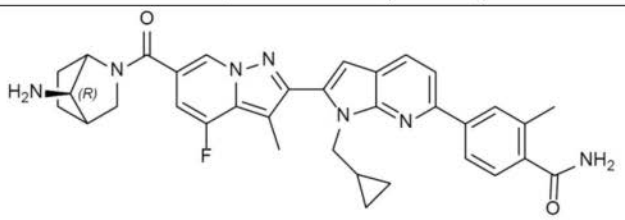
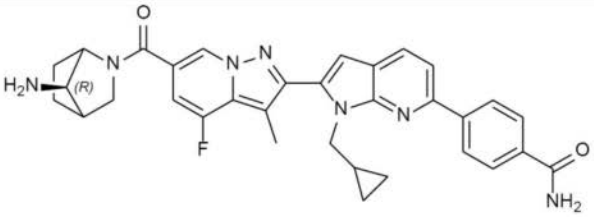
[2793]

实施例	结构

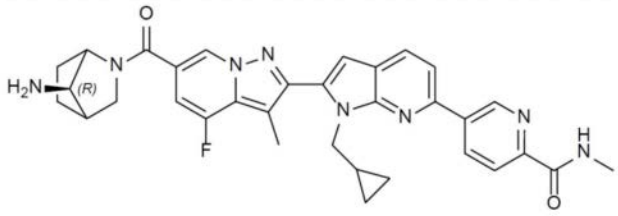
[2794]

	名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
257	 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮 分析资料：619.2; 1.678分钟(方法E)
258	 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮 分析资料：618.3; 1.984分钟(方法E)
259	 3-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚 分析资料：565.3; 1.900分钟(方法E)
260	

[2795]

	4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 分析资料：610.3; 1.760分钟(方法E)
261	 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮 分析资料：619.4; 1.844分钟(方法E)
262	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺 分析资料：592.4; 1.734分钟(方法E)
263	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺 分析资料：578.3; 1.682分钟(方法E)

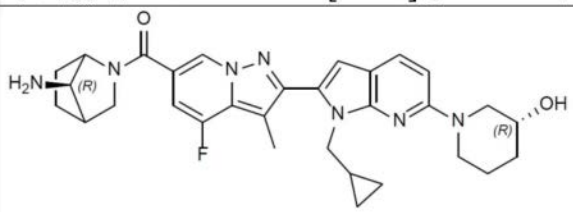
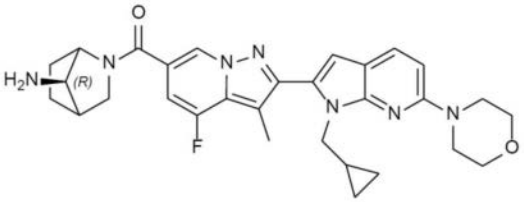
[2796]

264	 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 分析资料：593.3; 1.783分钟(方法E)

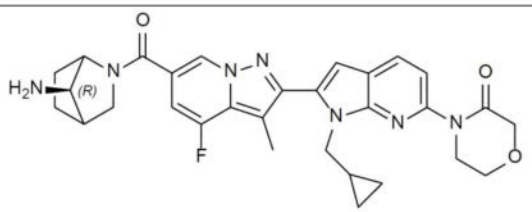
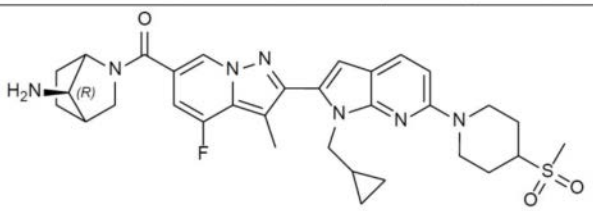
[2797] 遵循与实施例50的化合物类似的制备程序于巴哈法偶合反应中使用中间体39E及适当二级胺来制备表31中的实施例265至268的化合物。

[2798] 表31

[2799]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
265	 ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：558.4; 5.795分钟(方法C)
266	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：544.3; 1.668分钟(方法E)

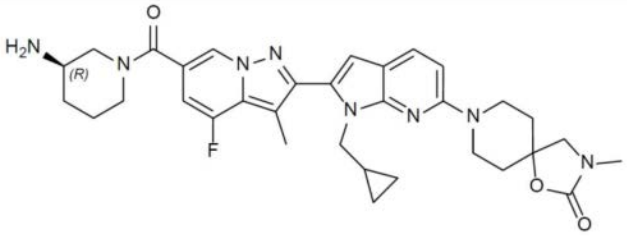
[2800]

267	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啉-3-酮 分析资料：558.3; 1.595分钟(方法E)
268	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：620.2; 1.713分钟(方法E)

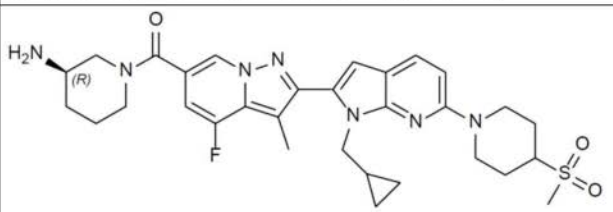
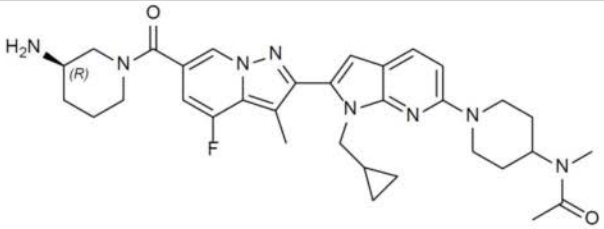
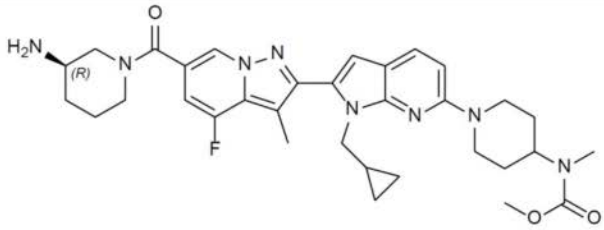
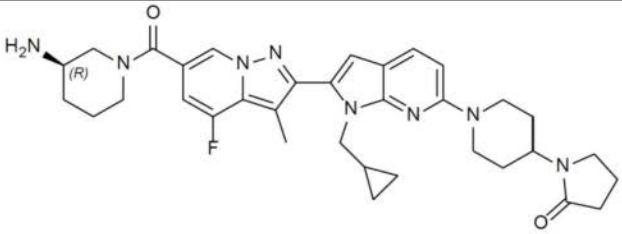
[2801] 遵循与实施例50的化合物类似的制备程序于酰胺形成中使用中间体39D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于巴哈法偶合反应中的适当二级胺来制备表32中的实施例269至273的化合物。

[2802] 表32

[2803]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
269	 8-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-3-甲基-1-氧杂-3,8-二氮螺[4.5]癸-2-酮

[2804]

	分析资料：615.3; 1.703分钟(方法E)
270	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料：608.3; 1.558分钟(方法E)
271	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺 分析资料：601.3; 1.618分钟(方法E)
272	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯 分析资料：617.3; 1.905分钟(方法E)
273	 1-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶

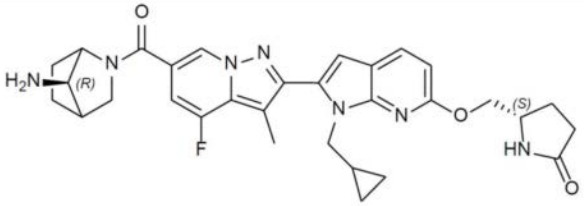
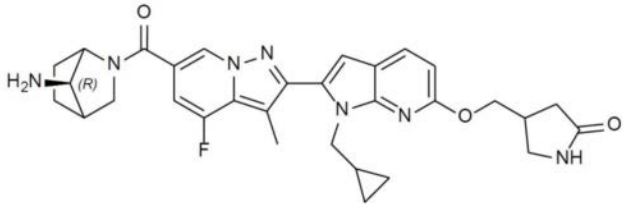
[2805]

	-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮 分析资料：613.3; 1.640分钟(方法E)

[2806] 遵循与实施例50的化合物类似的制备程序于巴哈法偶合反应中使用中间体39E与适当一级醇来制备表33中的实施例274及275的化合物。

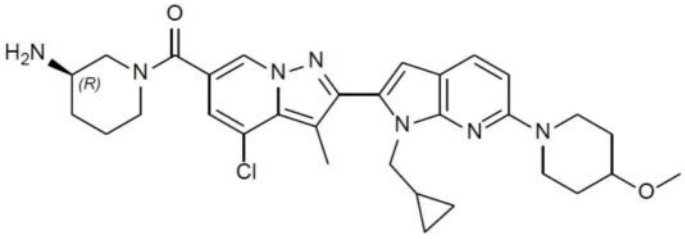
[2807] 表33

[2808]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
274	 (5S)-5-{[(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基]甲基}吡咯烷-2-酮 分析资料：572.2; 1.453分钟(方法E)
275	 4-{[(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基]甲基}吡咯烷-2-酮(非对映异构体的混合物) 分析资料：572.4; 1.519分钟(方法E)

[2809] 实施例276

[2810] (3R)-1-{4-氯-2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺

[2811] 

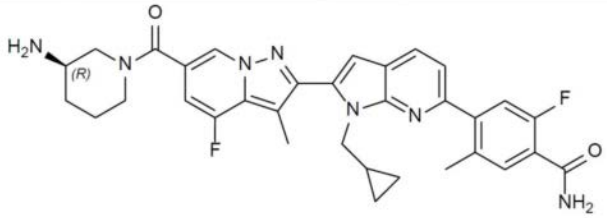
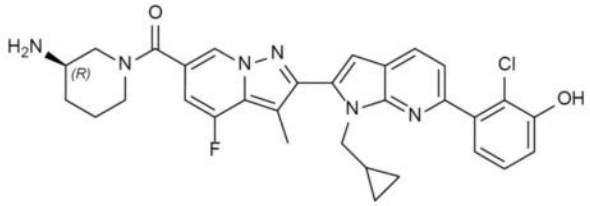
[2812] 遵循与实施例50的化合物类似的制备程序于酰胺形成中使用中间体24与羧酸及

(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于巴哈法偶合反应中的适当二级胺来制备实施例276的化合物。LC-MS m/z:576.3[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.649分钟(方法F)

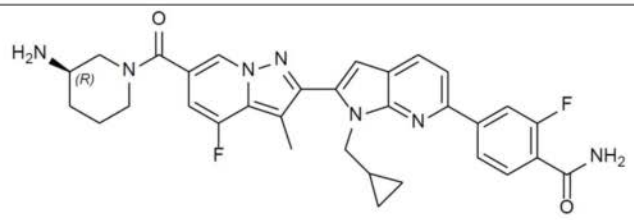
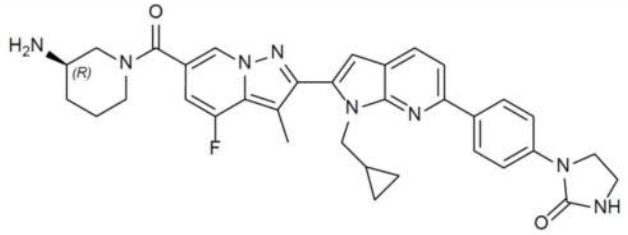
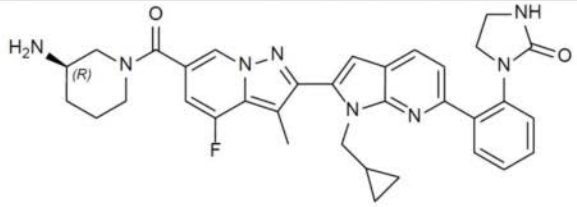
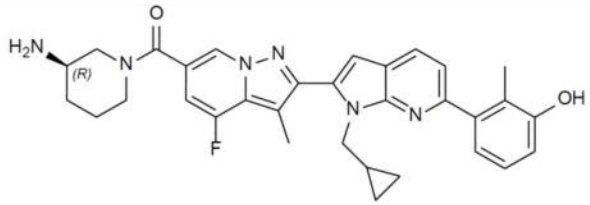
[2813] 遵循与实施例54的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体39D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于铃木偶合反应中使用适当硼酸或硼酸酯来制备表34中的实施例277至288的化合物。

[2814] 表34

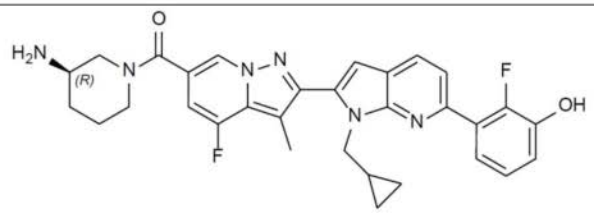
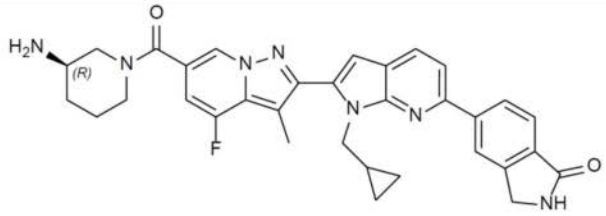
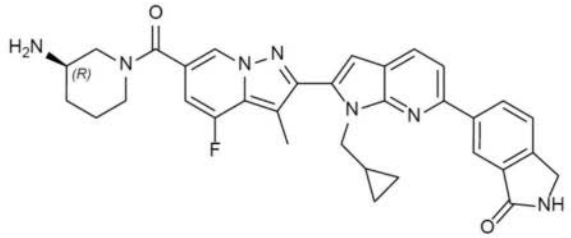
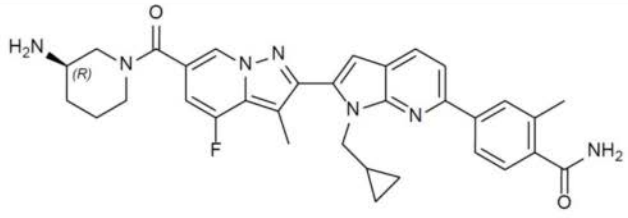
[2815]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
277	 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 分析资料: 598.3; 1.689分钟(方法E)
278	 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯酚 分析资料: 573.2; 1.777分钟(方法E)

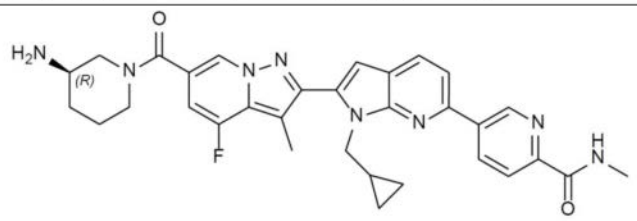
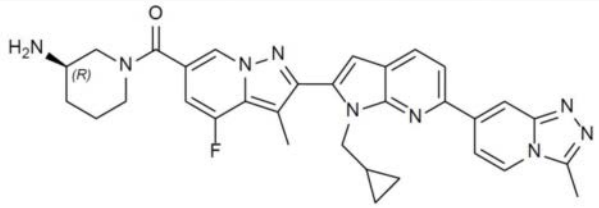
[2816]

279	 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺 分析资料: 584.3; 1.603分钟(方法E)
280	 1-[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮 分析资料: 607.3; 1.710分钟(方法E)
281	 1-[2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮 分析资料: 607.3; 1.554分钟(方法E)
282	 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚 分析资料: 555.3; 1.782分钟(方法E)

[2817]

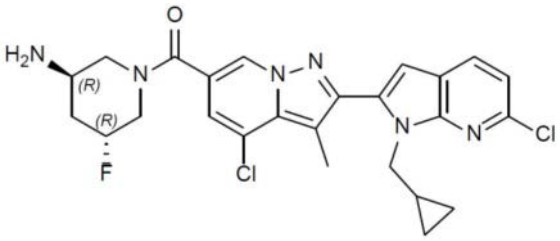
283	 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯酚 分析资料: 557.3; 1.735分钟(方法E)
284	 5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 分析资料: 578.3; 1.533分钟(方法E)
285	 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 分析资料: 578.3, 1.625分钟(方法E)
286	 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺

[2818]

	分析资料: 580.3; 1.618分钟(方法E)
287	 5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 分析资料: 581.2; 1.693分钟(方法E)
288	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-{3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 578.3; 1.441分钟(方法E)

[2819] 实施例289

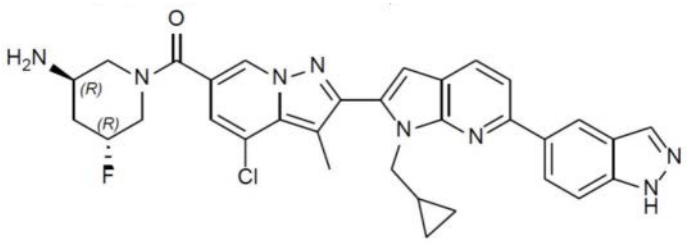
[2820] (3R,5R)-1-{4-氯-2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺

[2821] 

[2822] 遵循与实施例53的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体24与羧酸及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯来制备实施例289的化合物。LC-MS m/z: 515.1[M+H]$^+$;HPLC保留时间:2.048分钟(方法E)。

[2823] 实施例290

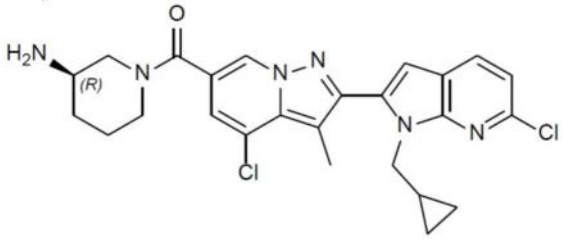
[2824] (3R,5R)-1-{4-氯-2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺

[2825] 

[2826] 遵循与实施例54的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体24与羧酸及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯以及于铃木偶合反应中使用适当硼酸或硼酸酯来制备实施例290的化合物。LC-MS m/z:597.2[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.878分钟(方法E)。

[2827] 实施例291

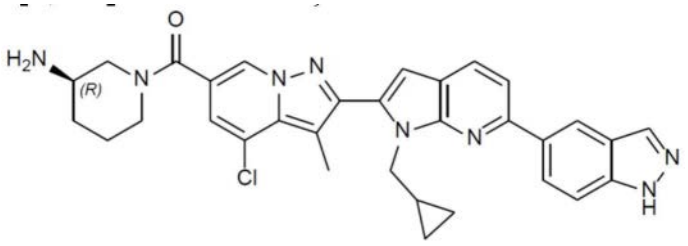
[2828] (3R)-1-{4-氯-2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺

[2829] 

[2830] 遵循与实施例53的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体24与羧酸及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯来制备实施例291的化合物。LC-MS m/z:497.1[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.992分钟(方法E)。

[2831] 实施例292

[2832] (3R)-1-{4-氯-2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺

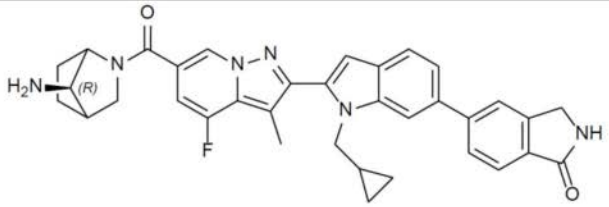
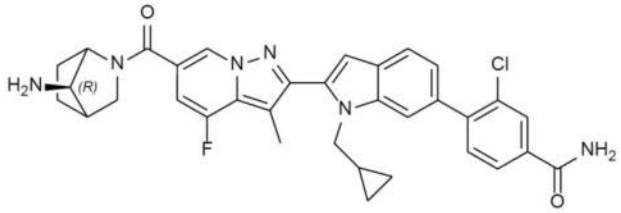
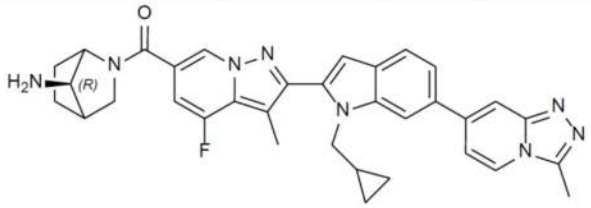
[2833] 

[2834] 遵循与实施例54的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体24与羧酸及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于铃木偶合反应中使用适当硼酸或硼酸酯来制备实施例292的化合物。LC-MS m/z:579.2[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.787分钟(方法E)

[2835] 遵循与实施例58的化合物类似的制备程序通过中间体58E与适当硼酸的铃木偶合来制备表35中的实施例293至295的化合物。

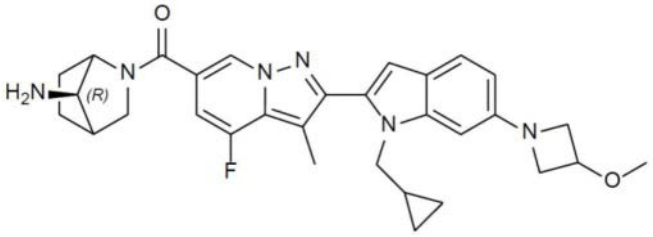
[2836] 表35

[2837]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
293	 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 分析资料：589.3; 1.808分钟(方法E)
294	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-氯苯甲酰胺 分析资料：611.3; 1.880分钟(方法E)
295	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-{3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基}-1H-吲哚-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：589.4; 1.784分钟(方法D)

[2838] 实施例296

[2839] (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1H-吲哚-2-基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

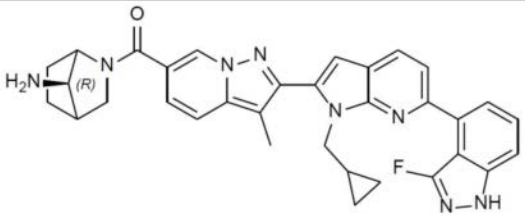
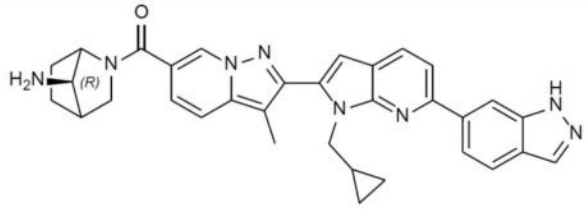
[2840] 

[2841] 遵循与实施例50的化合物类似的制备程序通过于巴哈法偶合反应中使用中间体58E及适当二级胺来制备实施例296的化合物。LC-MS m/z:543.3[M+H]$^+$;HPLC保留时间:2.028分钟(方法E)。

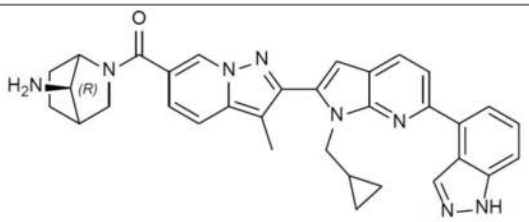
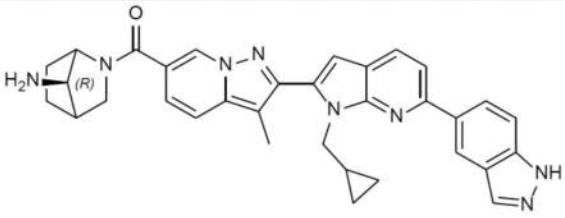
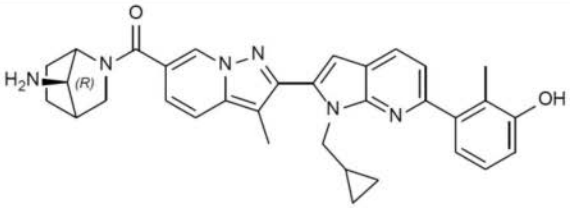
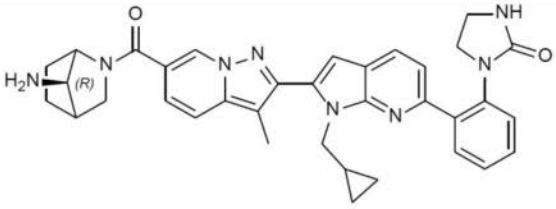
[2842] 遵循与实施例64的化合物类似的制备程序通过中间体64E与适当硼酸的铃木偶合来制备表36中的实施例297至308的化合物。

[2843] 表36

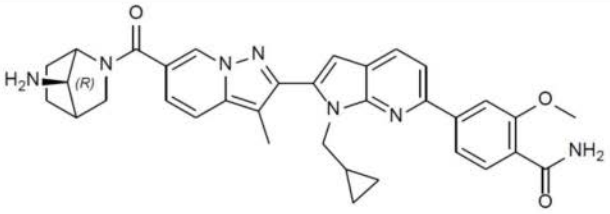
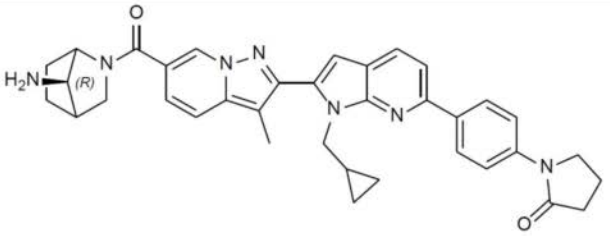
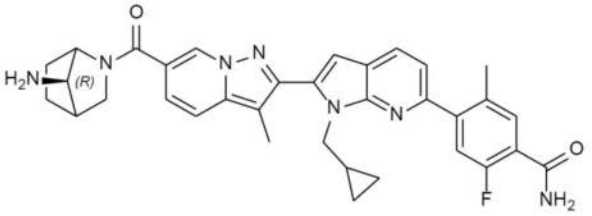
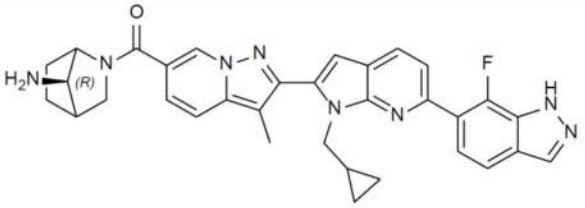
[2844]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
297	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料: 575.3; 1.56分钟(方法E)
298	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料: 557.2, 1.754分钟(方法E)

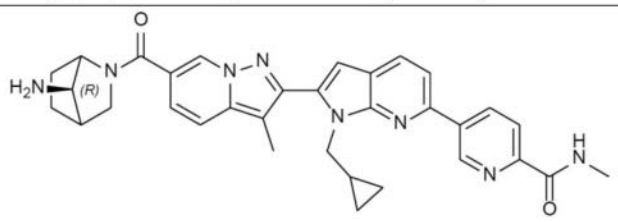
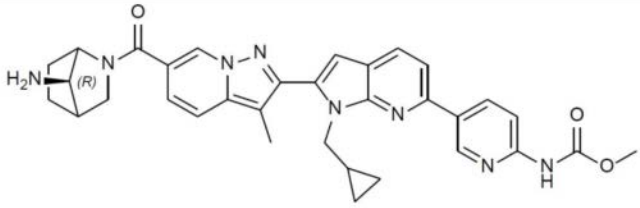
[2845]

299	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料: 557.2; 1.749分钟(方法E)
300	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料: 557.2; 1.702分钟(方法E)
301	 3-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲苯酚 分析资料: 547.3; 1.491分钟(方法E)
302	 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮 分析资料: 601.3; 1.395分钟(方法E)

[2846]

303	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲氧基苯甲酰胺 分析资料: 590.3; 1.752分钟(方法E)
304	 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮 分析资料: 600.4; 1.875分钟(方法E)
305	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 分析资料: 592.3; 1.433分钟(方法E)
306	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-

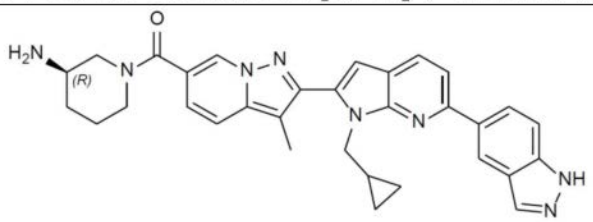
[2847]

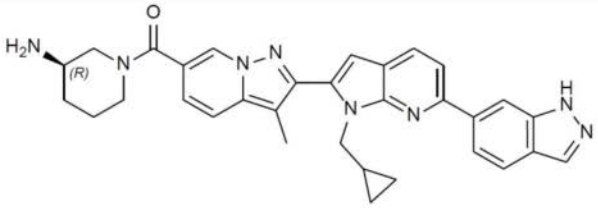
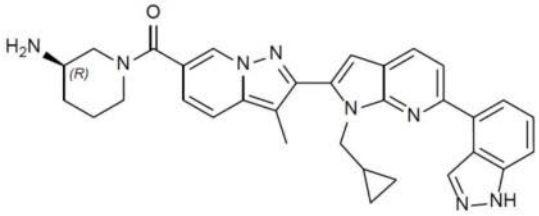
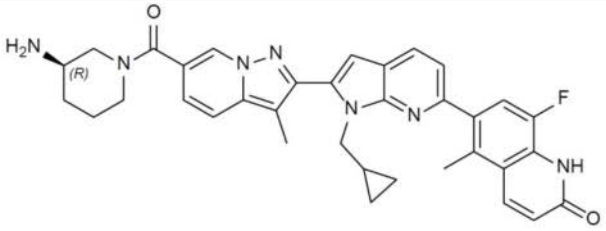
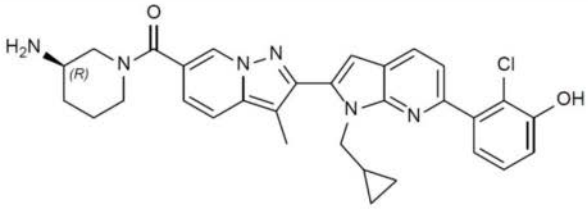
	7-胺 分析资料: 575.3, 2.036分钟(方法E)
307	 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 分析资料: 575.4; 1.508分钟(方法E)
308	 N-[5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基]氨基甲酸甲酯 分析资料: 591.4; 1.748分钟(方法E)

[2848] 遵循与实施例64的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体64D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于铃木偶合中使用适当硼酸/硼酸酯来制备表37中的实施例309至317的化合物。

[2849] 表37

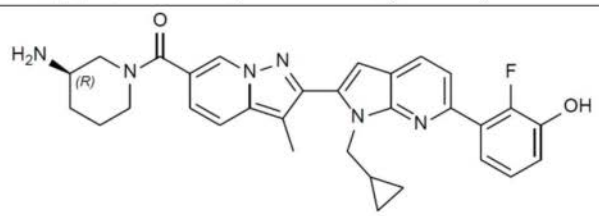
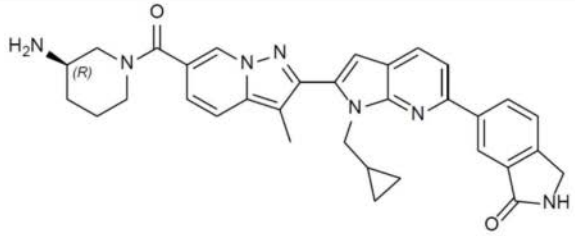
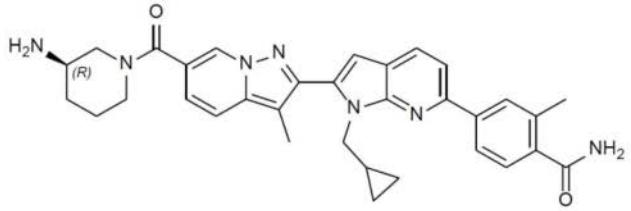
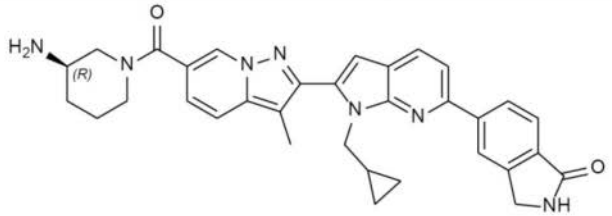
[2850]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z $[M+H]^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
309	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

	2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 545.3; 1.523分钟(方法E)
310	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 545.3; 1.608分钟(方法E)
311	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 545.3; 1.581分钟(方法E)
312	 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮 分析资料: 604.4; 1.454分钟(方法E)
313	 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-

[2851]

[2852]

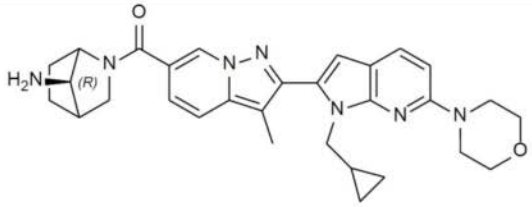
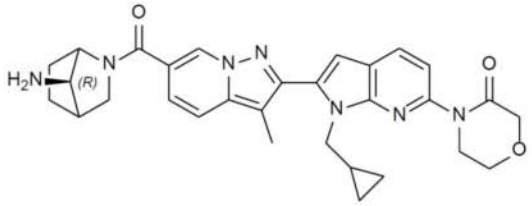
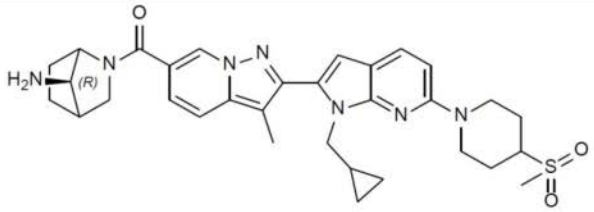
	(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氯苯酚 分析资料: 555.3; 1.606分钟(方法E)
314	 3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-氟苯酚 分析资料: 539.3; 1.579分钟(方法E)
315	 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮 分析资料: 560.4; 1.507分钟(方法E)
316	 4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-甲基苯甲酰胺 分析资料: 562.4; 1.415分钟(方法E)
317	 5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

[2853]

	分析资料: 560.4; 1.391分钟(方法E)

[2854] 遵循与实施例76的化合物类似的制备程序通过中间体64E与适当胺的巴哈法偶合来制备表38中的实施例318至320的化合物。

[2855] 表38

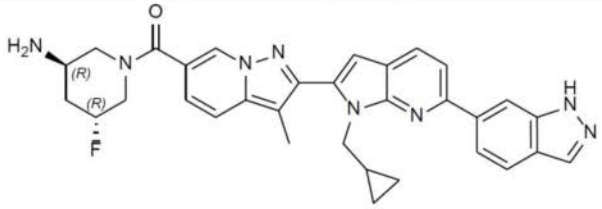
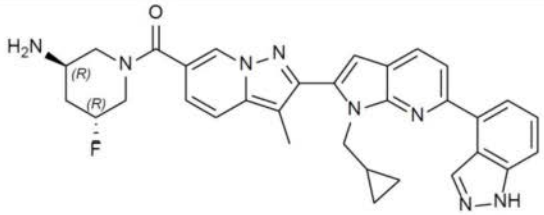
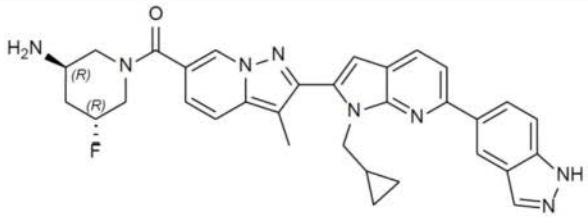
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z [M+H]$^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
318	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：526.3, 1.782分钟(方法E)
319	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)吗啉-3-酮 分析资料：540.4; 1.458分钟(方法E)
320	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：602.2; 1.326分钟(方法E)

[2856]

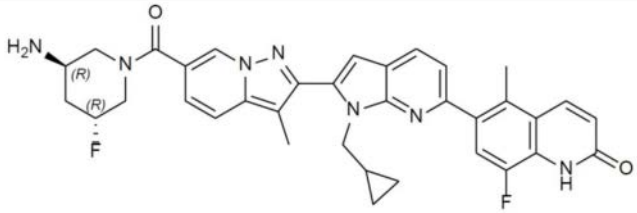
[2857] 遵循与实施例81的化合物类似的制备程序通过中间体81A与适当硼酸的铃木偶合来制备表39中的实施例321至324的化合物。

[2858] 表39

[2859]

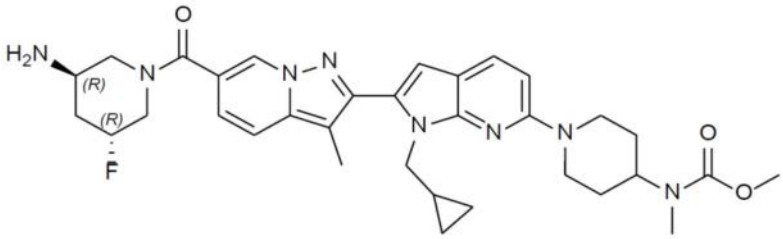
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
321	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料：563.3; 2.191分钟(方法E)
322	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料：563.2; 1.744分钟(方法E)
323	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料：563.3; 1.670分钟(方法E)

[2860]

324	 6-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮 分析资料：622.3; 1.461分钟(方法E)

[2861] 实施例325

[2862] N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯

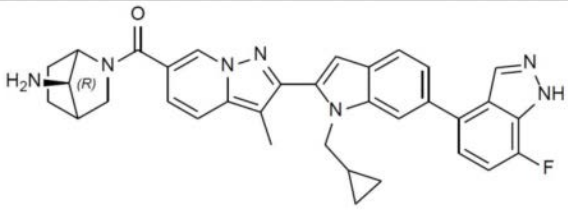
[2863] 

[2864] 遵循与实施例87的化合物类似的制备程序通过中间体81A与适当二级胺的巴哈法偶合来制备实施例325的化合物。LC-MS m/z:617[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.530分钟(方法E)。

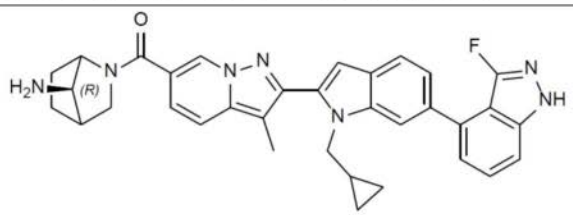
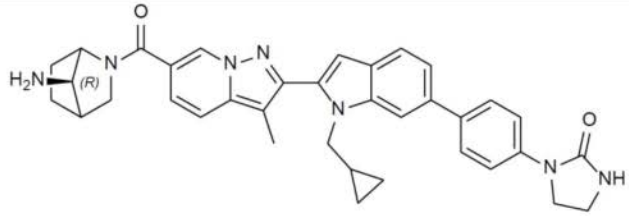
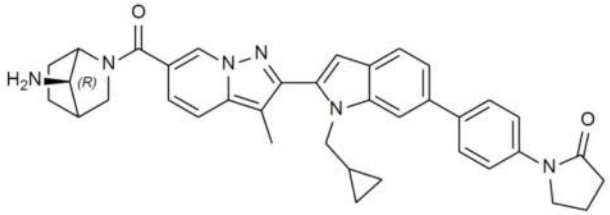
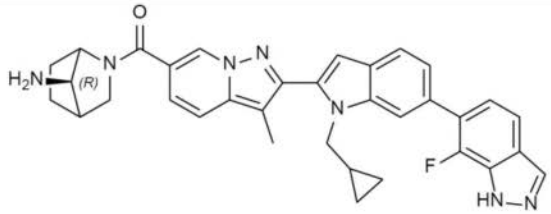
[2865] 遵循与实施例89的化合物类似的制备程序通过中间体89E与适当硼酸或硼酸酯的铃木偶合来制备中表40的实施例326至341的化合物。

[2866] 表40

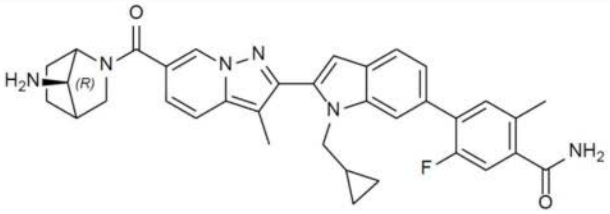
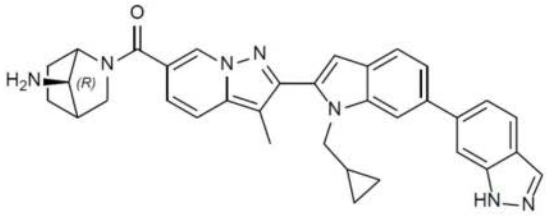
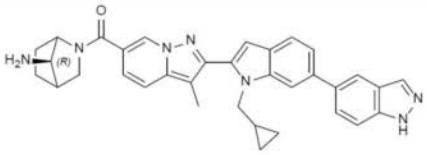
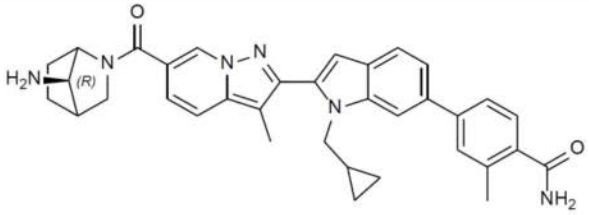
[2867]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
326	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

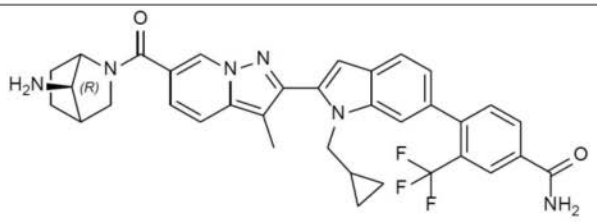
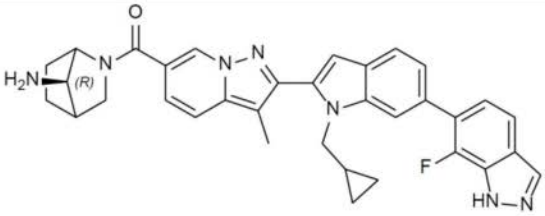
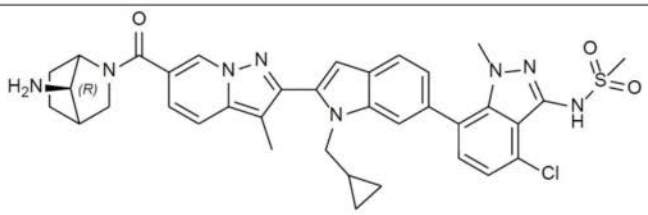
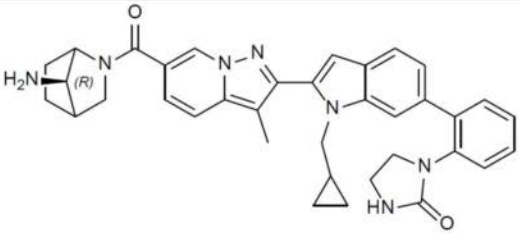
[2868]

	分析资料：574.3; 2.144分钟(方法E)
327	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(3-氟-1H-吲唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：574.3; 2.173分钟(方法E)
328	 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基-咪唑烷-2-酮 分析资料：600.4; 1.762分钟(方法E)
329	 1-[4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]吡咯烷-2-酮 分析资料：599.4; 1.883分钟(方法E)
330	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-6-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

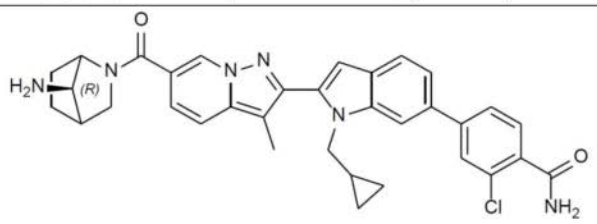
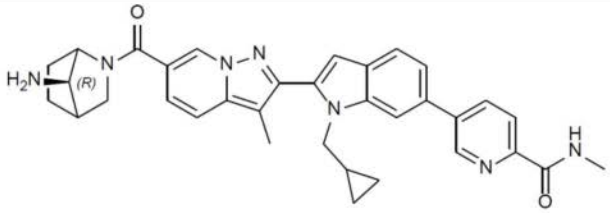
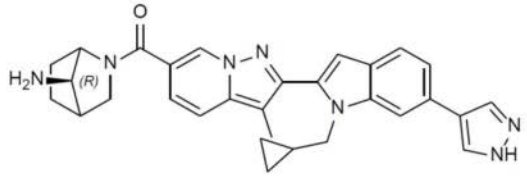
[2869]

	分析资料：574.4; 2.053分钟(方法E)
331	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-5-氟-2-甲基苯甲酰胺 分析资料：591.2; 1.481分钟(方法E)
332	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-6-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：556.2; 1.772分钟(方法E)
333	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吲唑-5-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：556.2; 1.703分钟(方法E)
334	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-甲基苯甲酰胺 分析资料：573.2; 1.383分钟(方法E)

[2870]

335	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺 分析资料：627.3； 1.493分钟(方法E)
336	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(7-氟-1H-吲唑-6-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：574.3; 2.128分钟(方法E)
337	 N-[7-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-4-氯-1-甲基-1H-吲唑-3-基]甲烷磺酰胺 分析资料：698.3; 2.217分钟(方法E)
338	 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基-咪唑烷-2-

[2871]

	酮 分析资料：601.4； 1.825分钟(方法E)
339	 4-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯苯甲酰胺 分析资料：594.2; 1.755分钟(方法E)
340	 5-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 分析资料：574.2; 1.441分钟(方法E)
341	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：506.2; 1.554分钟(方法E)

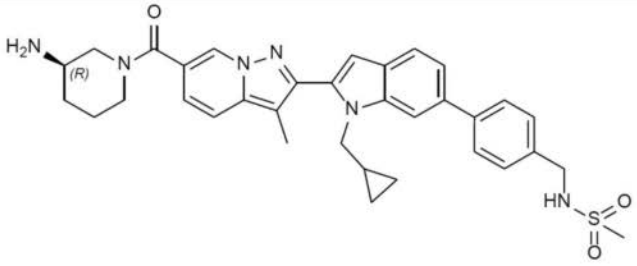
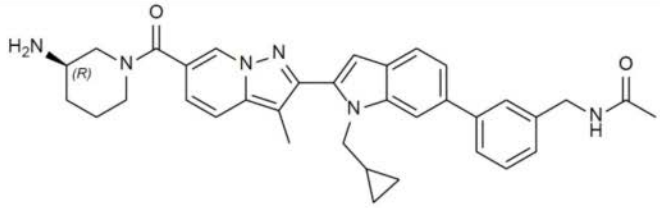
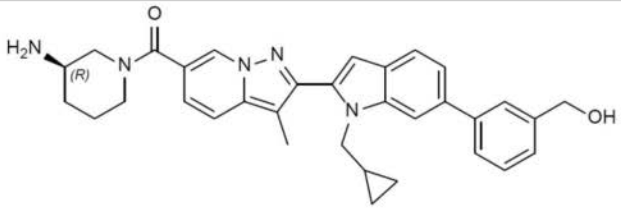
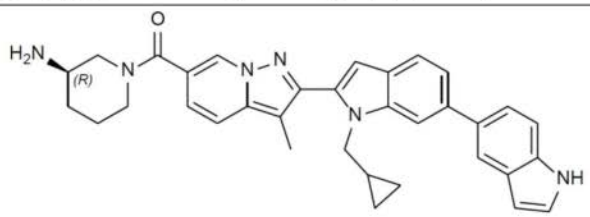
[2872] 遵循与实施例92的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体89D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于铃木偶合反应中的适当硼酸或硼酸酯来制备表41中的实施例342至349的化合物。

[2873] 表41

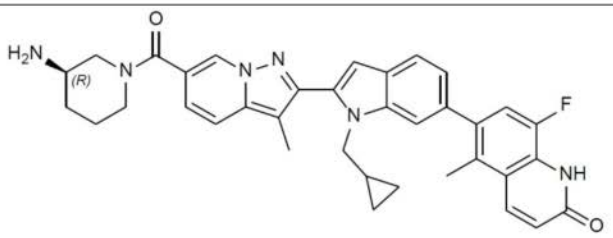
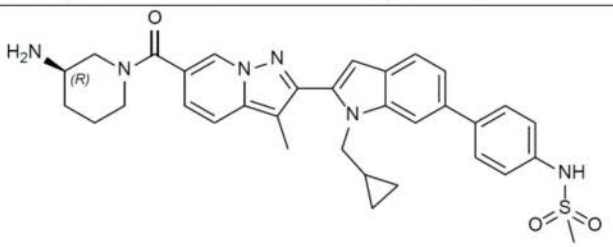
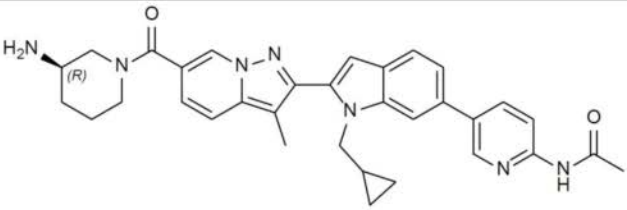
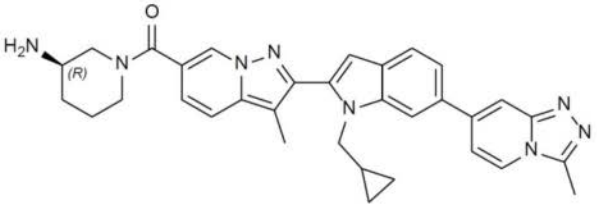
[2874]

实施例	结构 名称

[2875]

	分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
342	 N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺 分析资料：611.2; 1.571分钟(方法E)
343	 N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}乙酰胺 分析资料：575.3; 1.584分钟(方法E)
344	 [3-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇 分析资料：534.3; 1.556分钟(方法E)
345	 (3R)-1-{2-[1'-(环丙基甲基)-1H,1'H-[5,6'-二吲哚]-2'-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料：543.2; 1.869分钟(方法E)

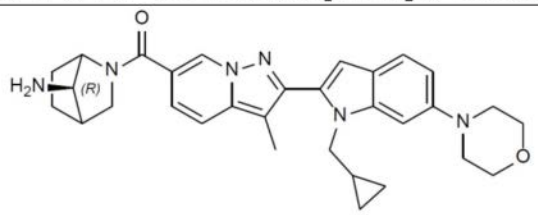
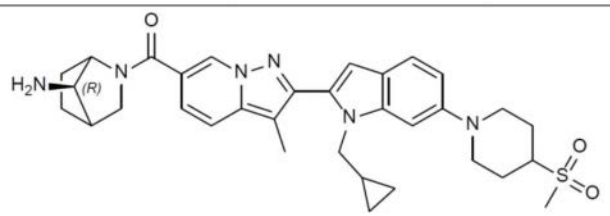
[2876]

346	 6-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮 分析资料：603.3; 1.535分钟(方法E)
347	 N-[4-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺 分析资料：597.3; 1.625分钟(方法E)
348	 N-[5-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)吡啶-2-基]乙酰胺 分析资料：562.3; 1.625分钟(方法E)
349	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：559.3; 1.452分钟(方法E)

[2877] 遵循与实施例91的化合物类似的制备程序通过中间体89E与适当二级胺的巴哈法偶合来制备表42中的实施例350及351的化合物。

[2878] 表42

[2879]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
350	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(吗啉-4-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：525.3; 1.755分钟(方法E)
351	 (7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(4-甲烷磺酰基哌啶-1-基)-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺 分析资料：601.3; 1.500分钟(方法E)

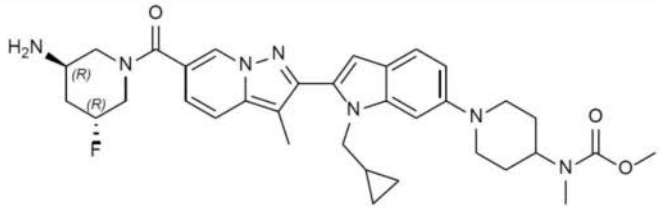
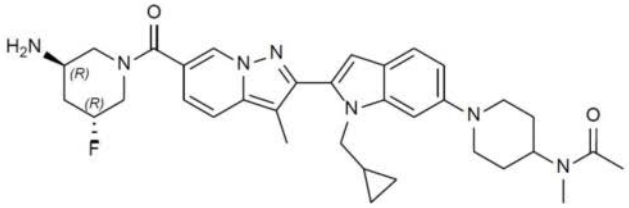
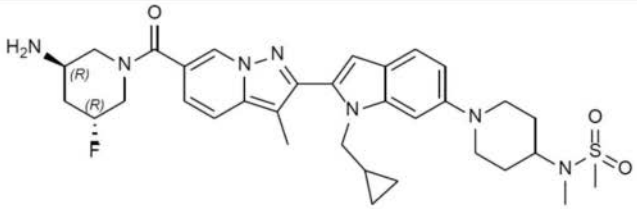
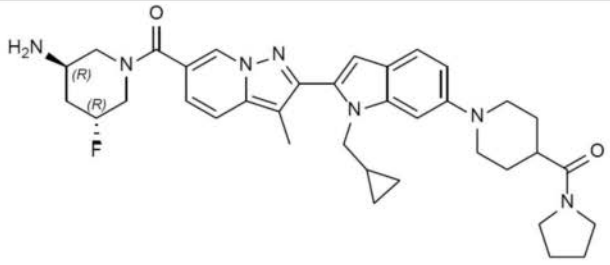
[2880] 遵循与实施例91的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体89D及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯以及于巴哈法偶合反应中的适当二级胺来制备表43中的实施例352至357的化合物。

[2881] 表43

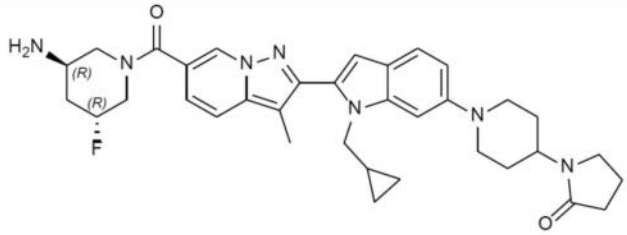
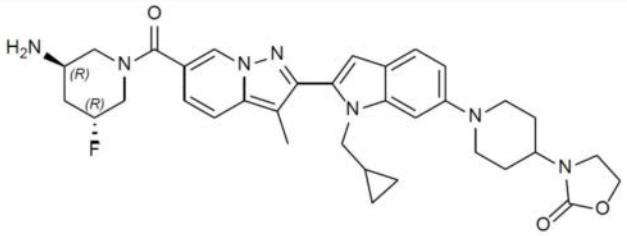
[2882]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)

[2883]

352	 N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯 分析资料: 616.3; 1.830分钟(方法E)
353	 N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺 分析资料: 600.4, 1.059分钟(方法E)
354	 N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺 分析资料: 636.2; 1.656分钟(方法E)
355	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基]-1H-

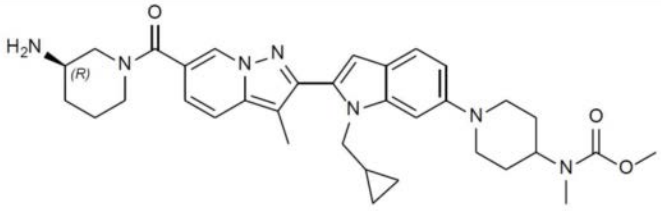
[2884]

	吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料：626.4; 1.636分钟(方法E)
356	 1-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮 分析资料：612.3; 1.512分钟(方法E)
357	 3-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮 分析资料：614.3; 1.479分钟(方法E)

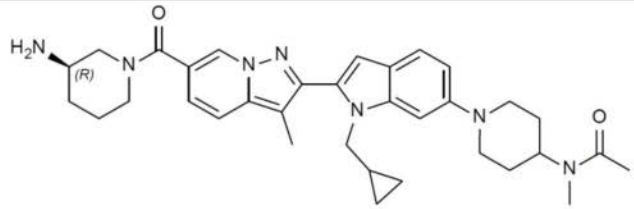
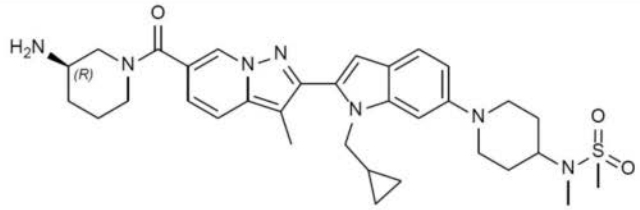
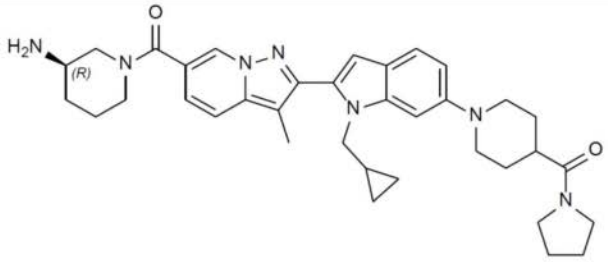
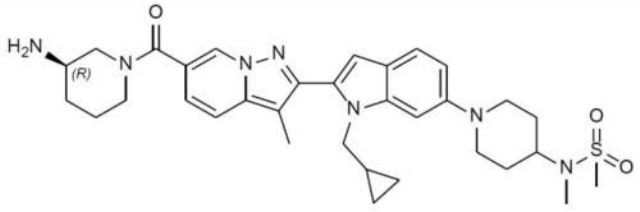
[2885] 遵循与实施例91的化合物类似的制备程序通过于酰胺形成中使用中间体89D及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯以及于巴哈法偶合反应中的适当二级胺来制备表44中的实施例358至366的化合物。

[2886] 表44

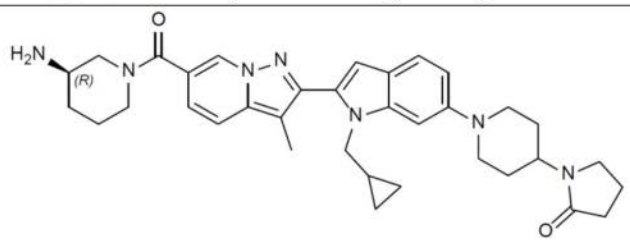
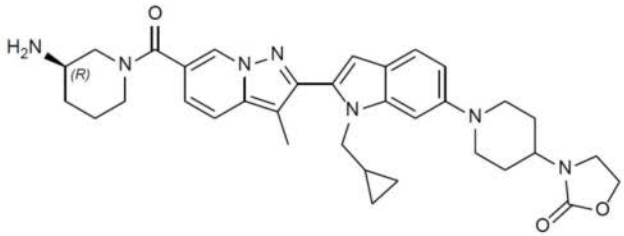
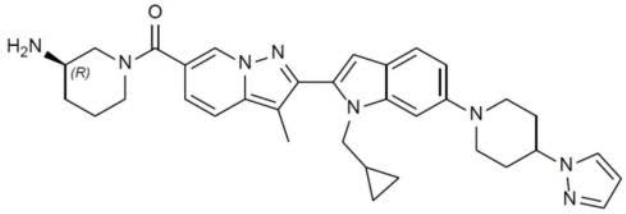
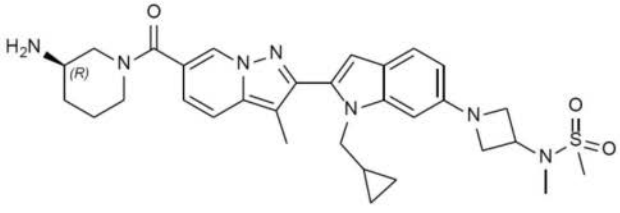
[2887]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
358	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

[2888]

	基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基氨基甲酸甲酯 分析资料：598.4; 1.170分钟(方法E)
359	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基乙酰胺 分析资料：582.4; 1.488分钟(方法E)
360	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺 分析资料：618.4; 1.063分钟(方法E)
361	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料：608.3; 1.591分钟(方法E)
362	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

[2889]

	基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-N-甲基甲烷磺酰胺 分析资料: 618.4; 1.063分钟(方法E)
363	 1-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]吡咯烷-2-酮 分析资料: 594.3; 1.448分钟(方法E)
364	 3-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)哌啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮 分析资料: 596.3; 1.412分钟(方法E)
365	 (3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[4-(1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}哌啶-3-胺 分析资料: 577.3; 1.628分钟(方法E)
366	 N-[1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)氮杂环丁烷-3-基]-N-甲基甲烷

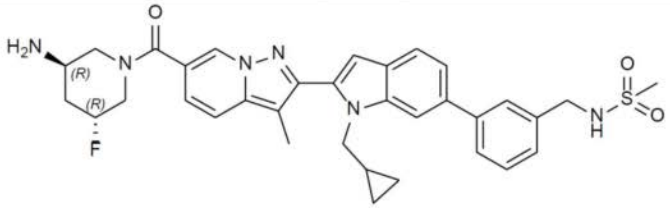
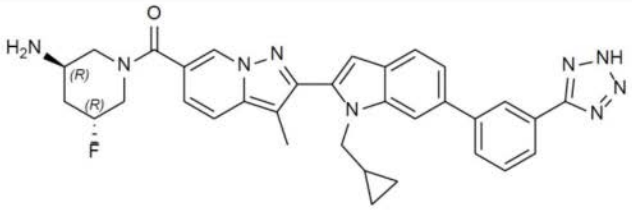
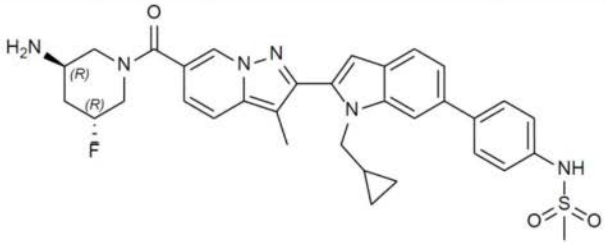
[2890]

	磺酰胺 分析资料: 590.3; 1.522分钟(方法E)

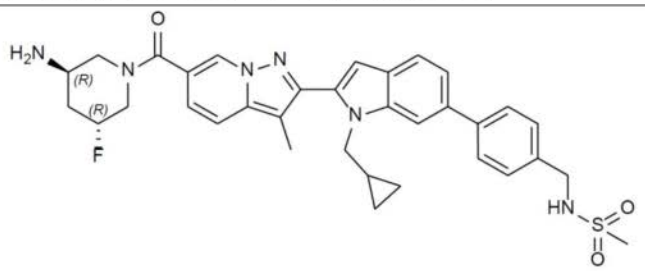
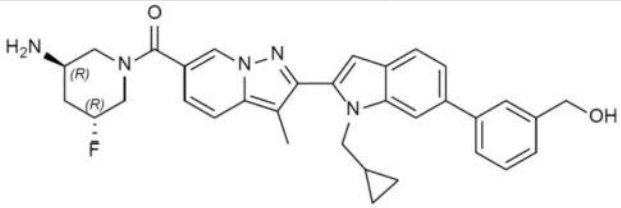
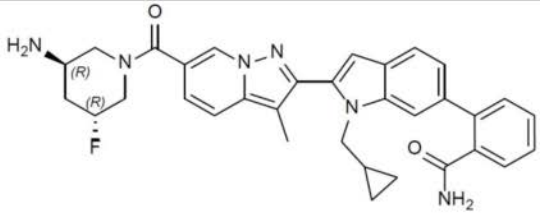
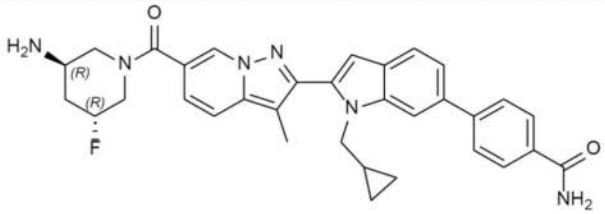
[2891] 遵循与实施例92的化合物类似的制备程序通过中间体92A与适当硼酸或硼酸酯的铃木偶合来制备表45中的实施例367至379的化合物。

[2892] 表45

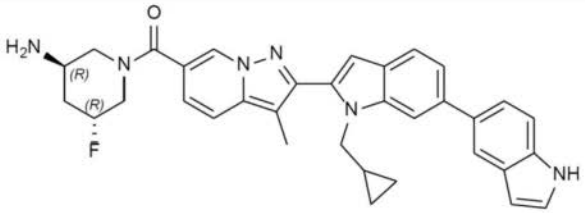
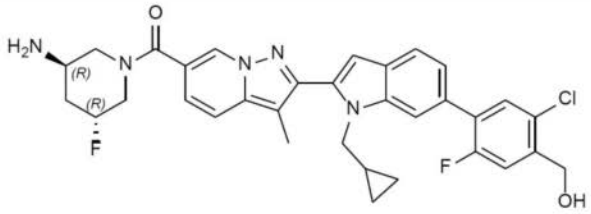
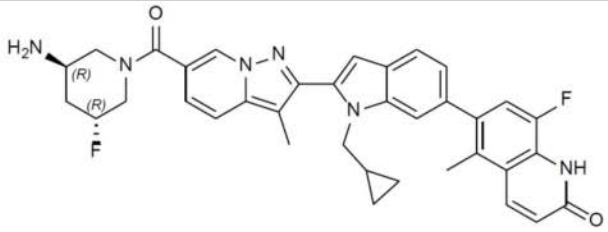
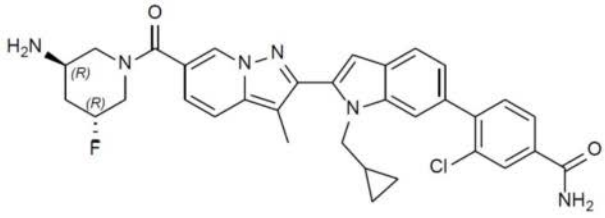
[2893]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
367	 N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺 分析资料：629.2; 1.775分钟(方法E)
368	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-[3-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料：590.3; 1.369分钟(方法E)
369	 N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲烷磺酰胺

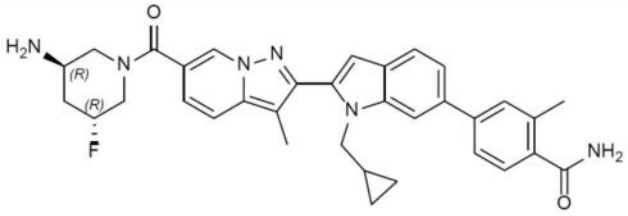
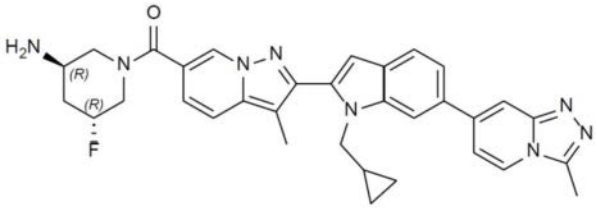
[2894]

	分析资料：615.2; 1.713分钟(方法E)
370	 N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲基}甲烷磺酰胺 分析资料：629.3; 1.738分钟(方法E)
371	 [3-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯基]甲醇 分析资料：552.3; 1.742分钟(方法E)
372	 2-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺 分析资料：565.3; 1.536分钟(方法E)
373	 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)苯甲酰胺

[2895]

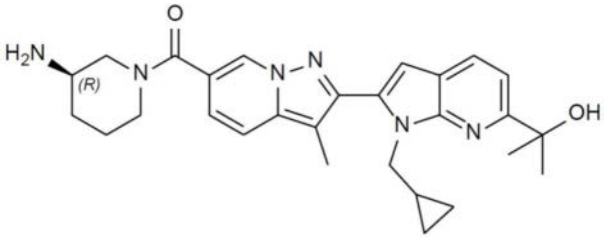
	分析资料：565.2; 1.531分钟(方法E)
374	 (3R,5R)-1-{2-[1'-(环丙基甲基)-1H,1'H-[5,6'-二吲哚]-2'-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料：561.2; 1.943分钟(方法E)
375	 [4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-氯-5-氟苯基]甲醇 分析资料：604.3; 1.915分钟(方法E)
376	 6-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-8-氟-5-甲基-1,2-二氢喹啉-2-酮 分析资料：621.3; 1.557分钟(方法E)
377	 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-3-氯苯甲酰胺

[2896]

	分析资料: 599.3; 1.676分钟(方法E)
378	 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)-2-甲基苯甲酰胺 分析资料: 579.4; 1.523分钟(方法E)
379	 (3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-6-{3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基}-1H-吲哚-2-基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基}-5-氟哌啶-3-胺 分析资料: 577.3; 1.501分钟(方法E)

[2897] 实施例380

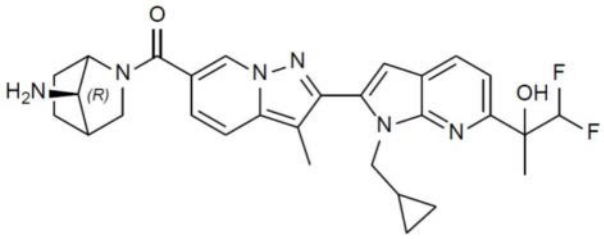
[2898] 2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)丙-2-醇(同手性)

[2899] 

[2900] 遵循实施例100的化合物的类似制备来通过中间体64D与(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的酰胺形成获得实施例380的化合物。LC-MS m/z:487.4[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.453分钟(方法E)。

[2901] 实施例381

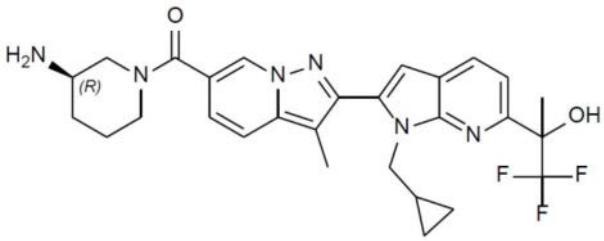
[2902] 2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1-二氟丙-2-醇(非对映异构体混合物)

[2903] 

[2904] 遵循与实施例101的化合物类似的制备程序通过使用中间体100A与(二氟甲基)三甲基硅烷试剂来制备实施例381的化合物。LC-MS m/z:535.2[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.503分钟(方法E)。

[2905] 实施例382

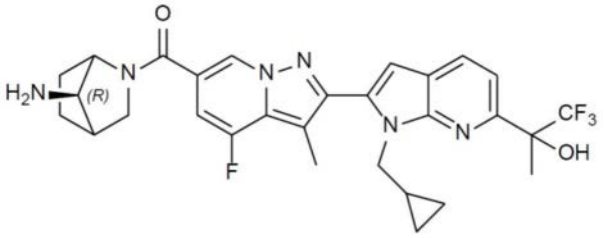
[2906] 2-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇(非对映异构体混合物)

[2907] 

[2908] 遵循实施例101的化合物的类似制备来通过中间体64D与(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的酰胺形成获得实施例382的化合物。LC-MS m/z:541.3[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.746分钟(方法E)。

[2909] 实施例383

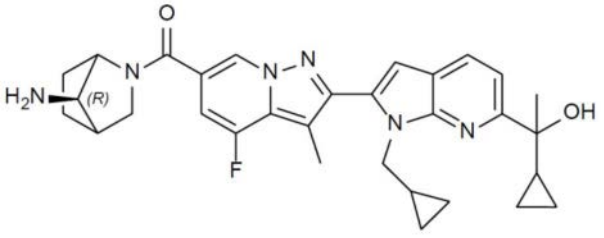
[2910] 2-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇

[2911] 

[2912] 遵循与实施例101类似的制备程序自中间体39E获得实施例383的化合物。分析资料:LC-MS m/z:571.3[M+H]$^+$;HPLC保留时间:2.147分钟(方法E)。

[2913] 实施例384

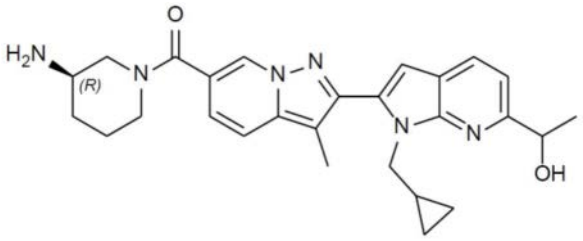
[2914] 1-(2-{6-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-1-环丙基乙-1-醇

[2915] 

[2916] 遵循与实施例102类似的制备程序自中间体39E且于格林纳(Grignard)加成反应中使用溴化环丙基镁来制备实施例384的化合物。LC-MS m/z:543.2[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.812分钟(方法E)。

[2917] 实施例385

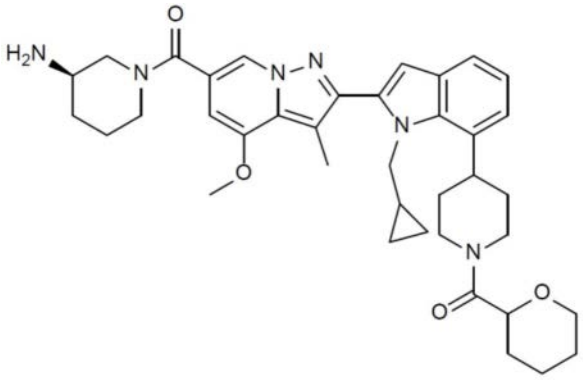
[2918] 1-(2-{6-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇(非对映异构体混合物)

[2919] 

[2920] 遵循实施例104的制备的程序通过中间体64D与(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯的酰胺形成获得实施例385的化合物。LC-MS m/z:473.3[M+H]$^+$;HPLC保留时间:1.259分钟(方法E)。

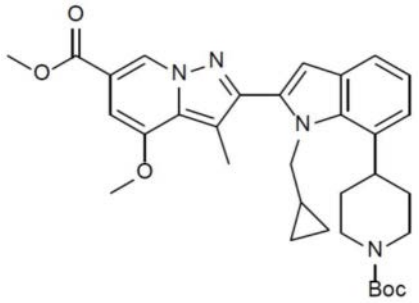
[2921] 实施例386及387

[2922] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1)

[2923] 

[2924] 中间体386A

[2925] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

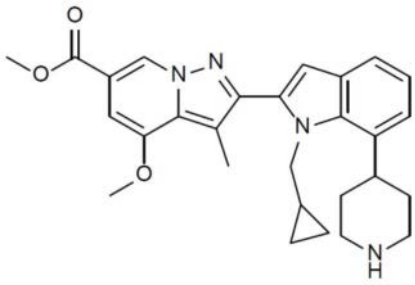
[2926] 

[2927] 将中间体1(1.042g,5.69mmol)及碘化铜(I)(0.542g,2.84mmol)添加至中间体30(2.5g,5.69mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃持续48小时,使其冷却至室温,用水(100m)稀释,且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化以得到

2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1.6g,49%)。LC-MS 573.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:8.84-8.86(s,1H),7.53-7.61(m,1H),7.14-7.19(m,2H),6.87(s,1H),6.77(s,1H),4.44(d,J=6.50Hz,2H),4.04(s,3H),4.01-3.97(m,4H),3.93(s,3H),2.89-3.00(m,1H),2.55(s,3H),2.08-2.05(m,2H),1.76-1.94(m,2H),1.53(s,9H),0.88-1.03(m,1H),0.17-0.33(m,2H),0.18-0.06(m,2H)。

[2928] 中间体386B

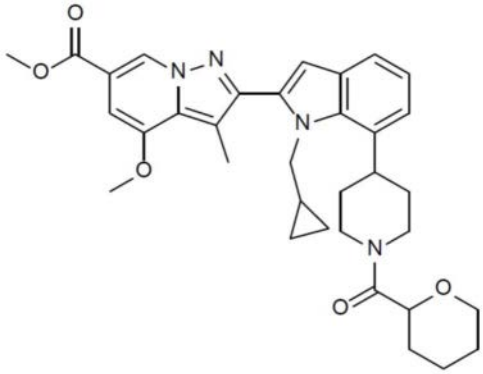
[2929] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[2930] 

[2931] 在0℃下将TFA(0.210ml,2.73mmol)添加至中间体386A (1.6g,2.73mmol)于DCM(15ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,且在减压下浓缩以获得2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1.1g,85%)。LC-MS m/z:473.4[M+H]$^+$。

[2932] 中间体386C

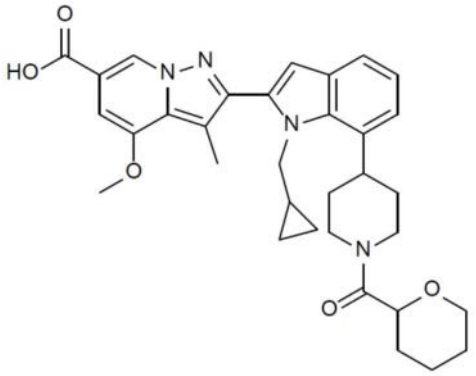
[2933] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[2934] 

[2935] 将外消旋四氢-2H-吡喃-2-甲酸(55.1mg,0.423mmol)、DIPEA(0.222ml,1.270mmol)及HATU(241mg,0.635mmol)添加至中间体386B(200mg,0.423mmol)于DMF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,用水淬灭,所获得的固体经过滤且在真空中干燥以获得2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(180mg,73%)。LC-MS m/z:585.4[M+H]$^+$。

[2936] 中间体386D

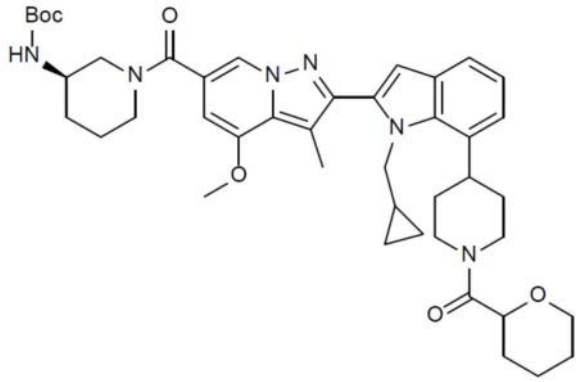
[2937] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[2938] 

[2939] 将LiOH(7.37mg,0.308mmol)添加至中间体386C(180mg,0.308mmol)于[THF(1ml)、甲醇(1.0ml)及水(1ml)]溶剂的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌4小时,在减压下浓缩以获得粗盐,用1N HCl酸化此粗盐。由此获得的固体经由布赫纳(Buchner)漏斗过滤且在真空下干燥,以获得2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(160mg,91%)。LC-MS m/z:571.2[M+H]$^+$。

[2940] 中间体386E及中间体386F

[2941] ((3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[2942] 

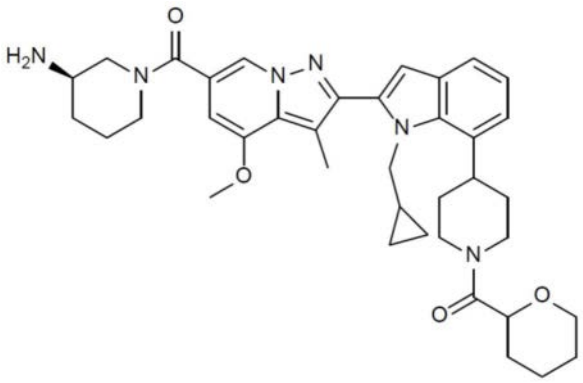
[2943] 将(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(35.1mg,0.175mmol)、DIPEA(0.092ml,0.526mmol)及HATU(100mg,0.263mmol)添加至中间体386D(100mg,0.175mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,用水(50ml)淬灭,且所获得的固体经过滤及干燥以获得粗产物,通过SFC手性纯化来纯化所述粗产物以得到对应同手性异构体。(制备型SFC条件柱/尺寸:Whelk(R,R)(250×30)mm,5u%CO_2:60%,共溶剂:于[MeOH+ACN(1:1)]中的40%5mM乙酸铵,总流量:170.0g/m分钟,背压:100巴,温度:40℃,UV:225nm。)

[2944] 异构体1(中间体386E):((3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,61%)。LC-MS m/z:753.7[M+H]$^+$。

[2945] 异构体2(中间体386F):(3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,61%)。LC-MS m/z:753.7[M+H]$^+$。

[2946] 实施例386

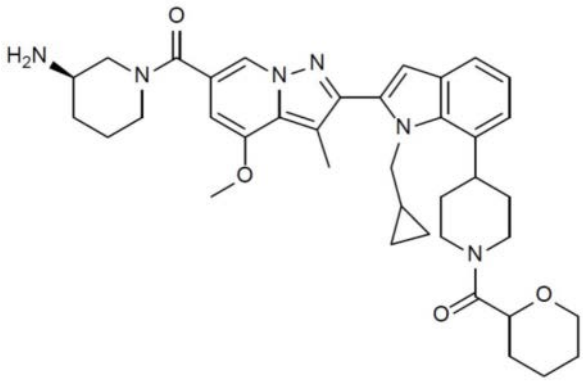
[2947] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1)

[2948] 

[2949] 在0℃下将TFA(0.053mmol)添加至386E(40mg,0.053mmol)于DCM(1ml)中的搅拌溶液中。使反应混合物升温至室温且搅拌3小时,在真空中浓缩以获得粗产物,使用制备型LC/MS通过以下条件纯化所述粗产物:柱:Waters X型电桥C18,150mm×19mm,5-μm粒子;移动相A:具有0.1%三氟乙酸的5:95乙腈:水;移动相B:具有0.1%三氟乙酸的95:5乙腈:水;梯度:在20% B下保持0分钟,经20分钟20-40% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20ml/分钟,柱温度:25℃。通过信号触发洗脱份收集。合并含有所需产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。将纯化材料用二氯化乙烯与甲醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理且震荡最少2小时,所得混合物经过滤且经由离心蒸发干燥,得到((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1,3mg,8%)。LC-MS m/z:653.5$[M+H]^+$。LCMS保留时间:1.825分钟(方法E)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.46(s,1H),7.49(d,J=6.69Hz,1H),7.08(m,2H),6.72(s,1H),6.62(s,1H),4.62-4.57(m,1H),4.41(d,J=6.11Hz,2H),4.24-4.14(m,2H),3.99(s,3H),3.93-3.85(m,2H),3.68-3.58(m,1H),3.55-3.45(m,1H),3.30-3.20(m,4H),2.53-2.56(m,2H),2.47(s,3H),2.05-1.95(m,4H),1.87-1.72(m,4H),1.70-1.55(m,6H),1.53-1.44(m,2H),1.0-0.9(m,1H),0.23(d,J=8.31Hz,2H),-0.18(m,2H)。

[2950] 实施例387

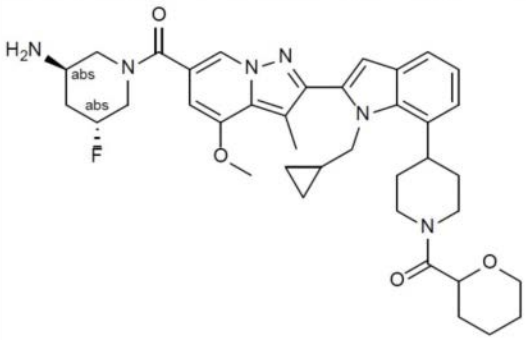
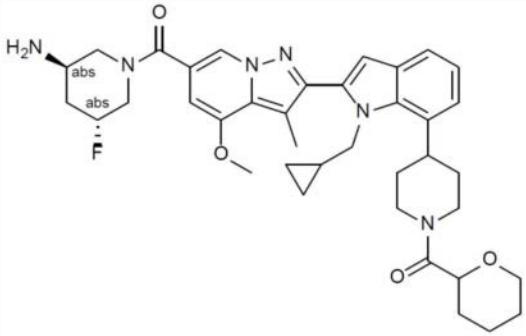
[2951] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体2)

[2952] 

[2953] 以与实施例386类似的方式使用中间体386F制备实施例387的化合物。

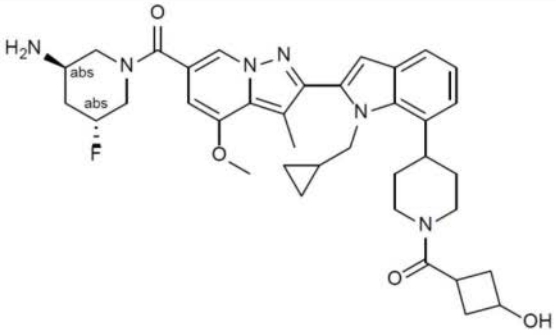
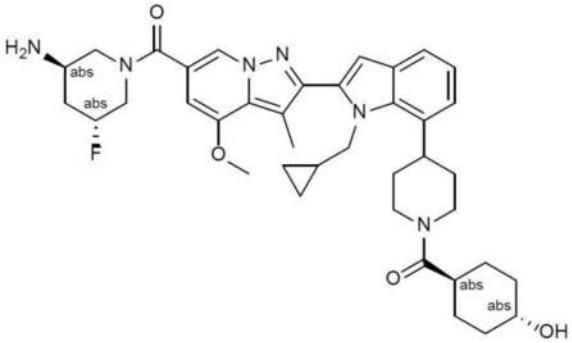
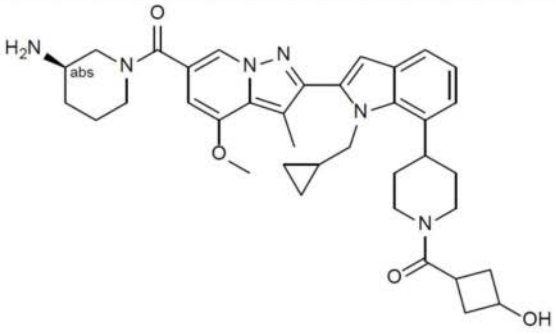
[2954] 遵循与实施例386的化合物类似的制备程序通过中间体386B与适当羧酸及胺的酸胺偶合来制备表46中的实施例388至412的化合物。

[2955] 表46

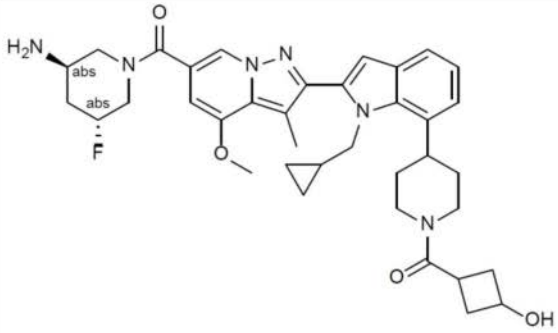
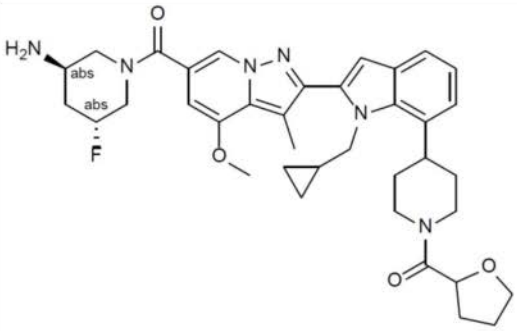
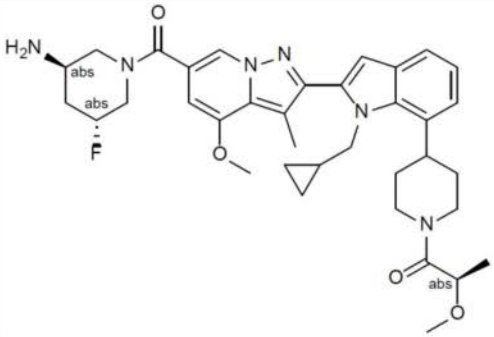
实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
388	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1) 分析资料：671.; 1.953分钟(方法E)
389	

[2956]

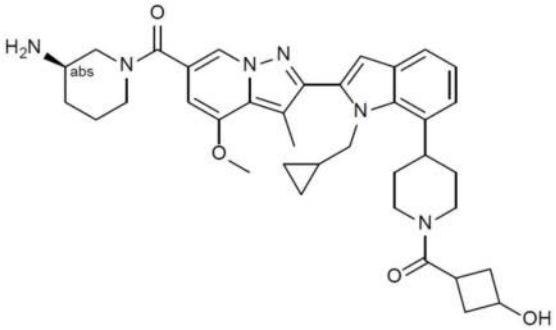
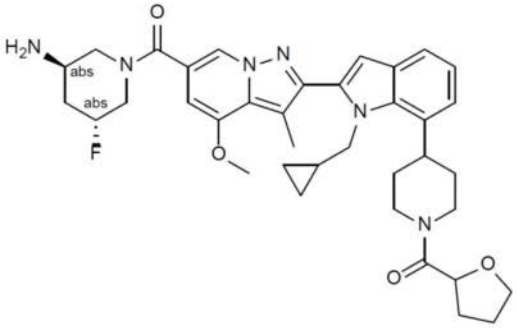
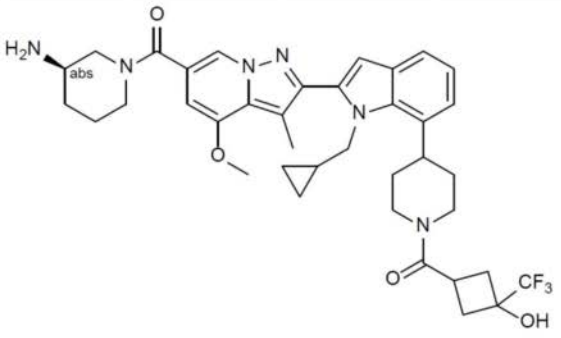
[2957]

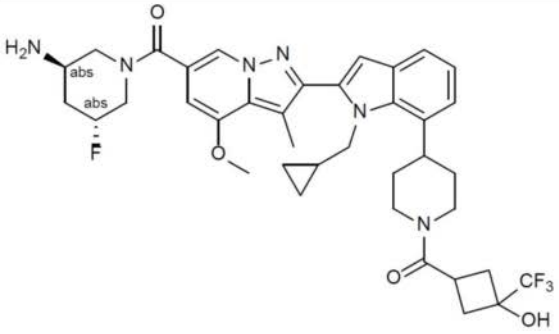
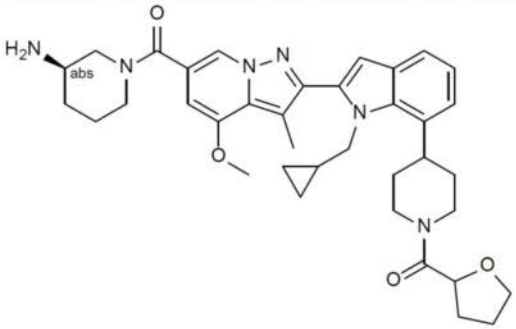
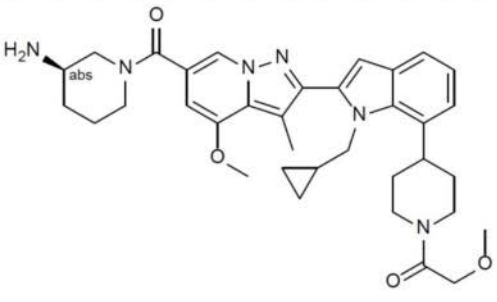
	((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体2) 分析资料：671.4; 1.951分钟(方法E)
390	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1) 分析资料：657.3; 1.502分钟(方法E)
391	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：685.3; 1.625分钟(方法E)
392	

[2958]

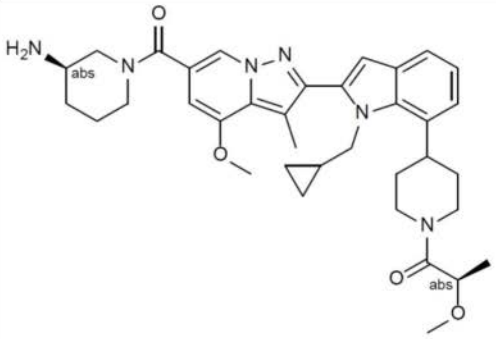
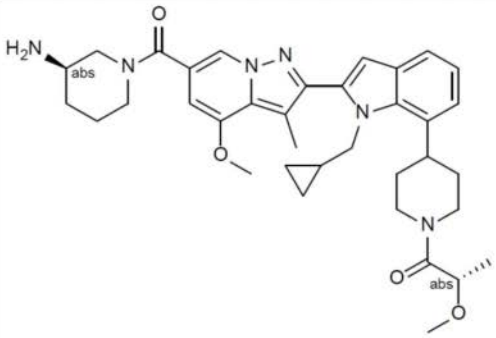
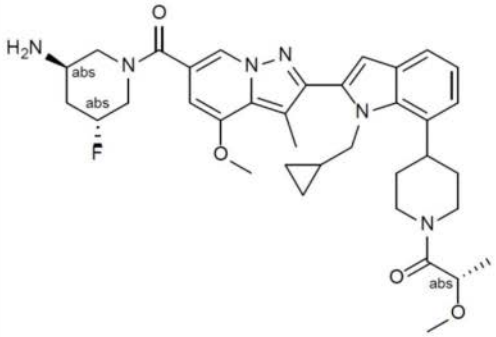
	(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1) 分析资料: 639.3; 1.512分钟(方法E)
393	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体2) 分析资料: 657.3; 1.534分钟(方法E)
394	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1) 分析资料: 657.3; 1.664分钟(方法E)
395	

[2959]

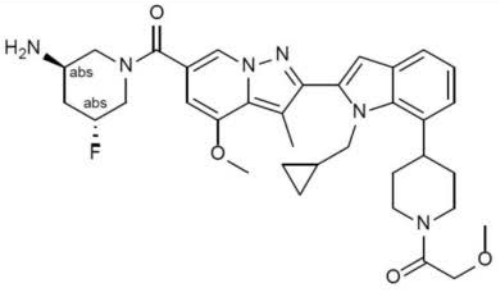
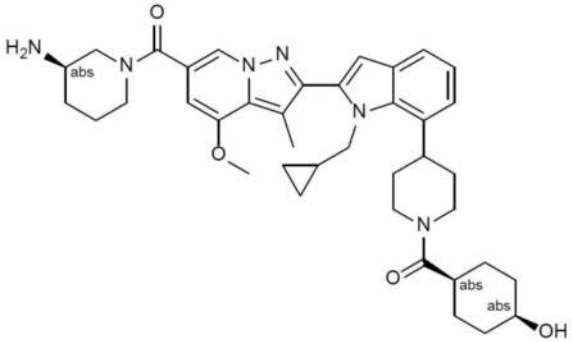
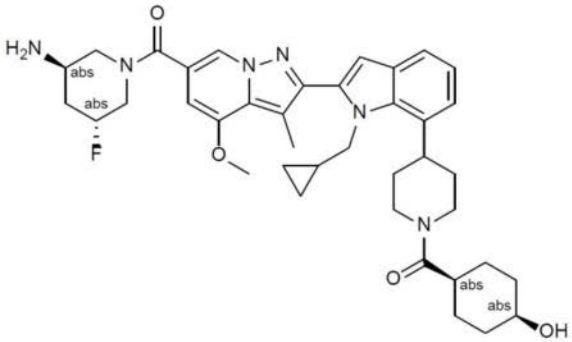
	(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 645.3; 1.735分钟(方法E)
396	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1) 分析资料: 639.3; 1.520分钟(方法E)
397	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体2) 分析资料: 657.3; 1.676分钟(方法E)
398	

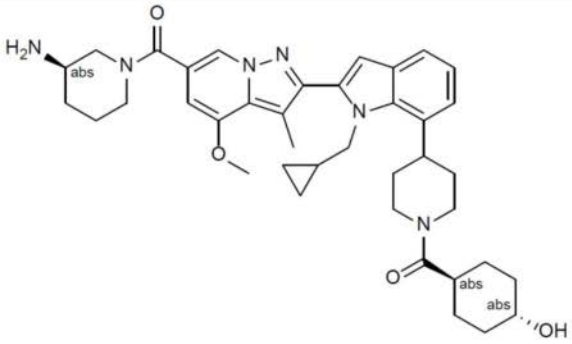
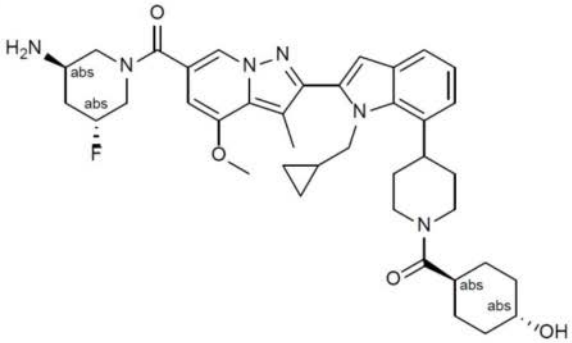
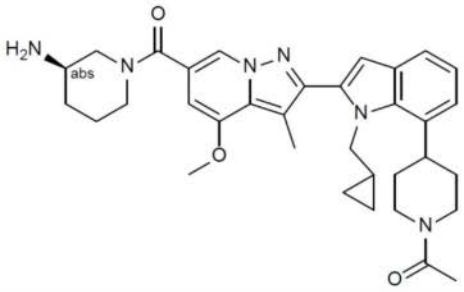
	(R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 707.3; 1.774分钟(方法E)
399	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 725.3; 1.793分钟(方法E)
[2960] 400	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 639.3; 1.657分钟(方法E)
401	

[2961]

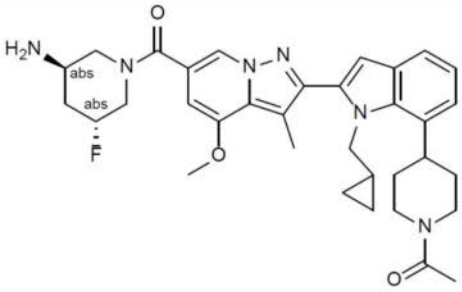
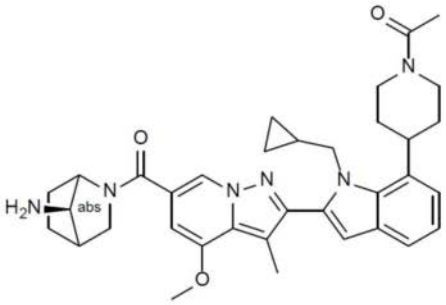
	(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 613.3; 1.565分钟(方法E)
402	 (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 627.3; 1.603分钟(方法E)
403	 (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 627.3; 1.698分钟(方法E)
404	

[2962]

	(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 645.3; 1.751分钟(方法E)
405	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 631.3; 1.681分钟(方法E)
406	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 667.3; 1.672分钟(方法E)
407	

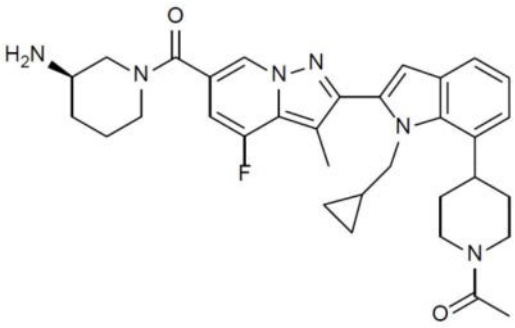
	((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：685.3; 1.721分钟(方法E)
408	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：667.3; 1.583分钟(方法E)
[2963] 409	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：685.3; 1.625分钟(方法E)
410	

[2964]

	(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 583.4; 1.641分钟(方法E)
411	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 601.4; 1.696分钟(方法E)
412	 1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 595.4; 8.079分钟(方法D)

[2965] 实施例413

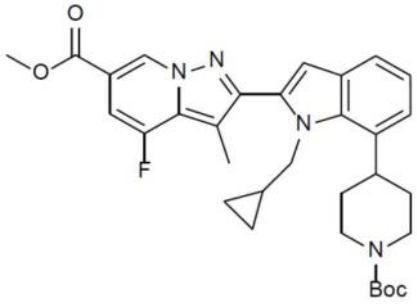
[2966] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

[2967] 

[2968] 中间体413A

[2969] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-

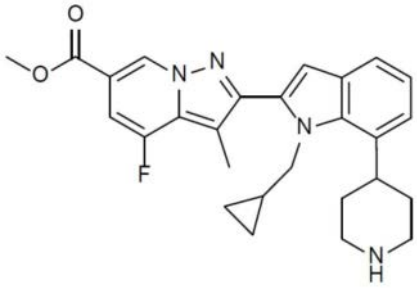
甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[2970] 

[2971] 将碘化铜(I)(0.260g,1.365mmol)添加至中间体9(3.11g,18.20mmol)及中间体30(2.0g,4.55mmol)于DMF(40ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃持续16小时,经由硅藻土床过滤,且用乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液用水(2×100ml)继之以10%碳酸氢钠溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥且在减压下蒸发以获得粗产物,其使用硅胶柱(0-15%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈胶质液体状的2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.38g,15%)。LC-MS m/z:561.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.14(s,1H),9.15-9.13(m,1H),7.52(dd,J=1.3,7.8Hz,1H),7.42-7.35(m,1H),7.22-7.04(m,3H),6.85(s,1H),4.44(d,J=6.5Hz,2H),4.15(br,s,2H),3.94-3.90(m,3H),2.49-2.46(m,4H),2.41(s,1H),2.00-1.83(m,3H),1.78-1.56(m,3H),1.53-1.35(m,9H),1.26(br,d,J=8.5Hz,2H),0.99-0.80(m,1H),0.25-0.21(m,2H),-0.01--0.18(m,2H)。

[2972] 中间体413B

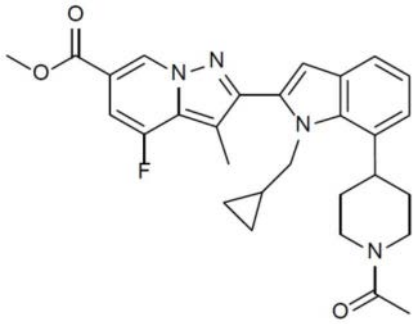
[2973] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[2974] 

[2975] 将TFA(0.254ml,3.30mmol)添加至中间体413A(0.37g,0.660mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌1小时,且在减压下浓缩以获得粗产物,使用10%碳酸氢钠溶液中和所述粗产物且用乙酸乙酯(4×25ml)萃取内容物。将合并的有机层用水及盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在减压下蒸发以获得2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.29g,95%)。LC-MS m/z:461.3[M+H]$^+$。

[2976] 中间体413C

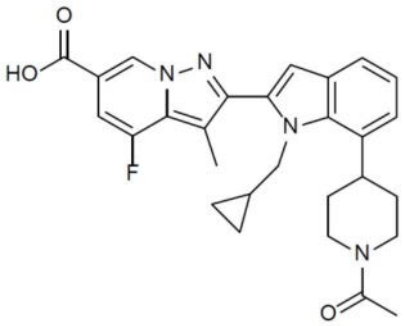
[2977] 2-(7-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[2978] 

[2979] 将三乙胺(0.039ml,0.282mmol)添加至中间体413B(0.13g,0.282mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中,随后在0℃下添加乙酸酐(0.029g,0.282mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌1小时,用水稀释,且用DCM(3×15ml)萃取。将合并的有机层用水及盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在减压下蒸发以获得呈胶质液体状的2-(7-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.12g,85%),其不经纯化即进一步使用。LC-MS m/z:503.4[M+H]$^+$。

[2980] 中间体413D

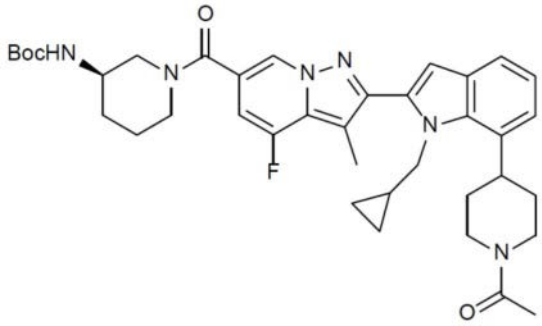
[2981] 2-(7-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[2982] 

[2983] 遵循与中间体386D类似的制备程序来制备中间体413D(0.1g,94%)。LC-MS m/z:489.4[M+H]$^+$

[2984] 中间体413E

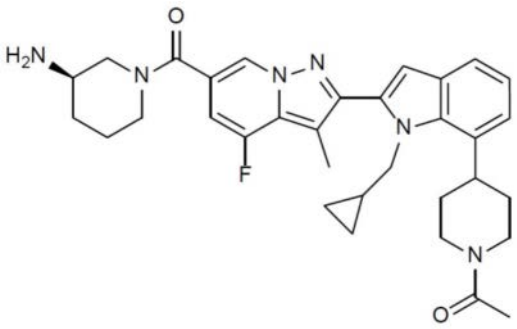
[2985] (R)-(1-(2-(7-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[2986] 

[2987] 遵循与中间体386E类似的制备程序来制备呈胶质液体状的中间体413E(0.07g,85%)。LC-MS m/z:671.5[M+H]$^+$

[2988] 实施例413

[2989] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮

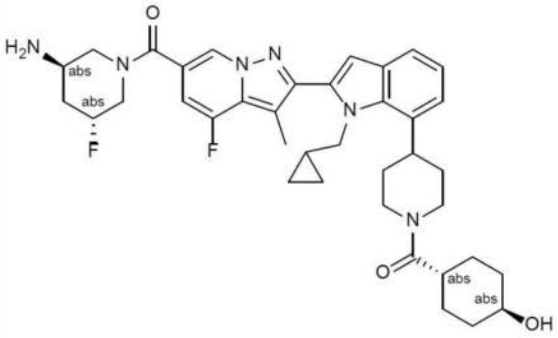
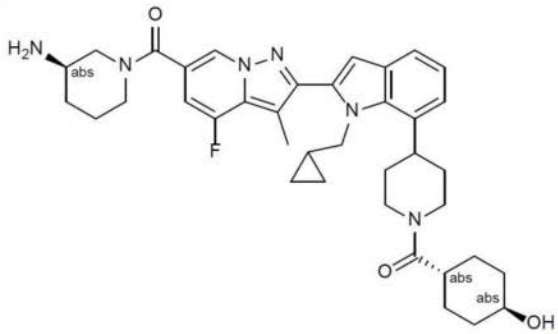
[2990] 

[2991] 遵循与实施例386类似的制备程序以中间体413E为起始物质制备(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮。LC-MS m/z:571.3[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.64分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.74(s,1H),7.51(dd,J=7.50,1.00Hz,1H),7.04-7.22(m,3H),6.79(s,1H),4.43(d,J=6.00Hz,2H),4.1-3.9(m,2H),3.70-3.55(m,2H),3.20-3.07(m,2H),3.07-2.86(m,2H),2.85-2.62(m,2H),2.07(s,3H),2.05-1.95(m,2H),1.92(s,3H),1.90-1.77(m,2H),1.75-1.35(m,4H),1.24-1.22(m,2H),0.97-0.93(m,1H),0.26-0.22(m,2H),-0.17--0.13(m,2H)。

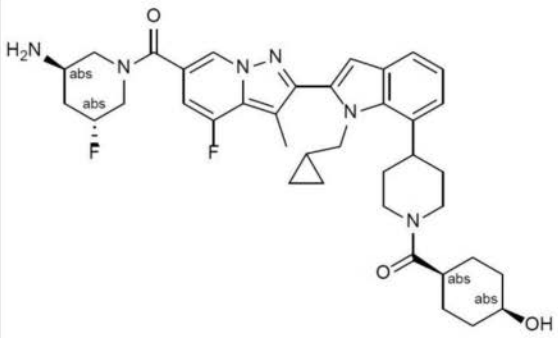
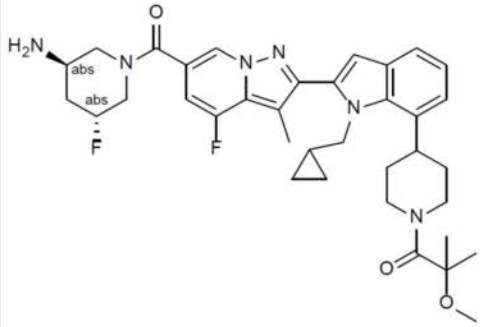
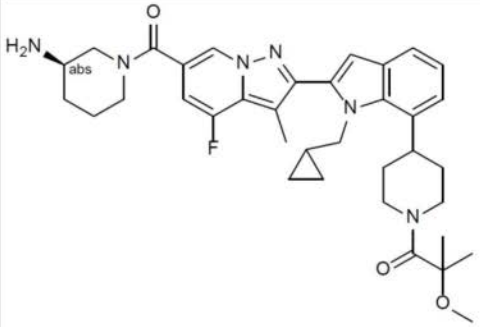
[2992] 遵循与实施例413的化合物类似的制备程序通过中间体413B与适当羧酸的酸胺偶合继之以所得羧酸与适当胺的酯水解及偶合来制备表47中的实施例414至429的化合物。

[2993] 表47

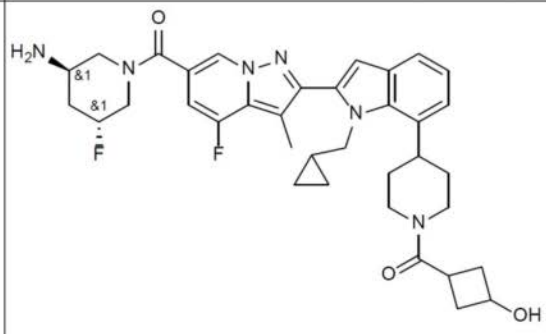
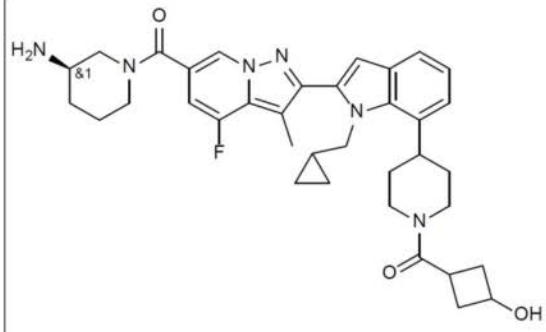
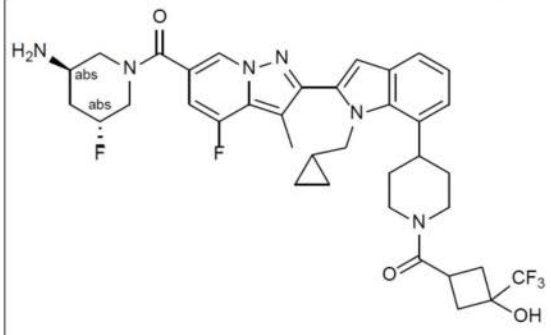
[2994]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z $[M+H]^+$; HPLC保留时间(HPLC方法1)
414	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 673.3; 1.70分钟(方法E)
415	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 655.4; 1.63分钟(方法E)

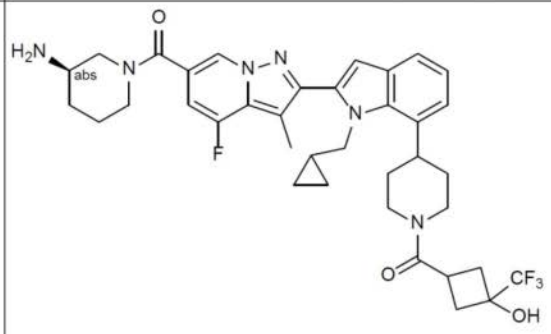
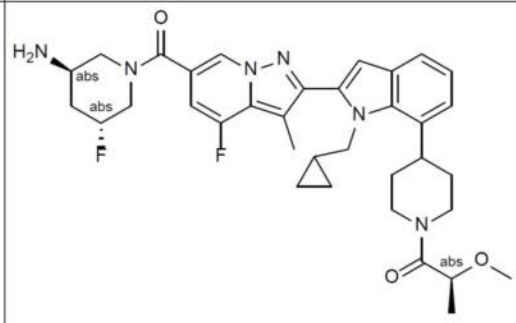
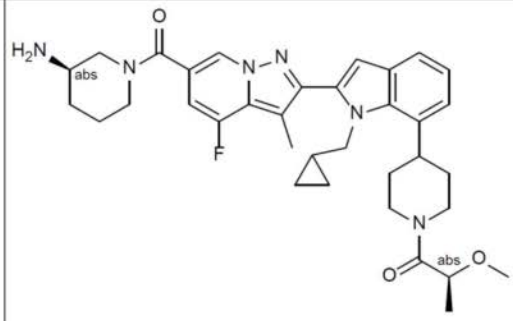
[2995]

416	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 673.3; 1.78分钟(方法E)
417	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮 分析资料: 647.3; 2.0分钟(方法E)
418	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮

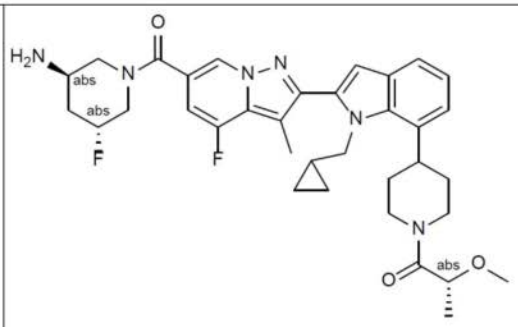
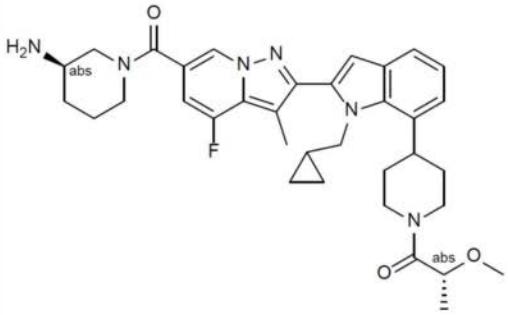
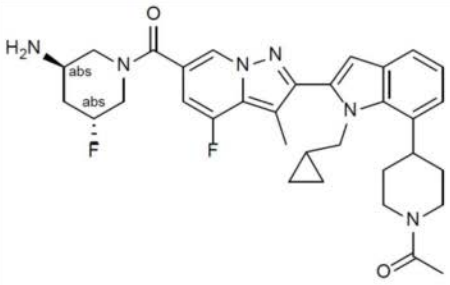
[2996]

	分析资料: 629.4; 1.96分钟(方法E)
419	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 645.4; 1.51分钟(方法E)
420	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 627.4; 1.58分钟(方法E)
421	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物)

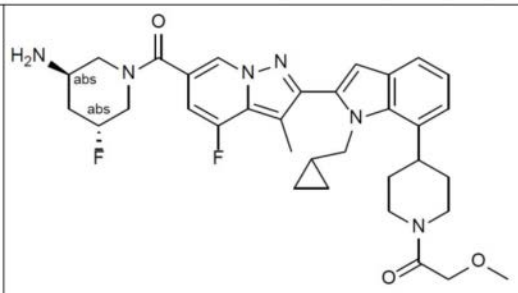
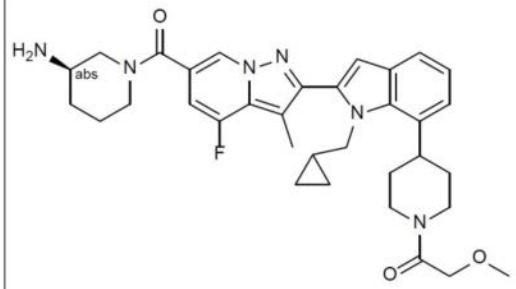
[2997]

	分析资料: 713.3; 1.93分钟(方法E)
422	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 695.3; 1.89分钟(方法E)
423	 (S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 633.3; 1.78分钟(方法E)
424	 (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 615.4; 1.71分钟(方法E)

[2998]

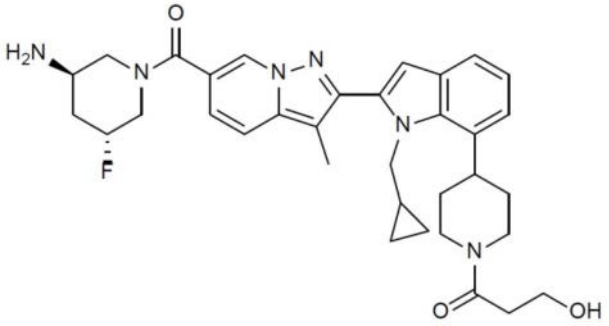
425	 (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 633.4; 1.64分钟(方法E)
426	 (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 615.4; 1.72分钟(方法E)
427	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 589.3; 1.70分钟(方法E)

[2999]

428	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 619.3; 1.69分钟(方法E)
429	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 601.3; 1.62分钟(方法E)

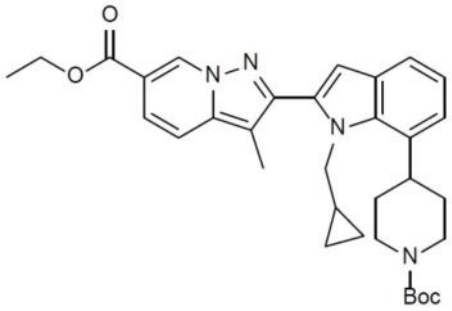
[3000] 实施例430

[3001] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3002] 

[3003] 中间体430A

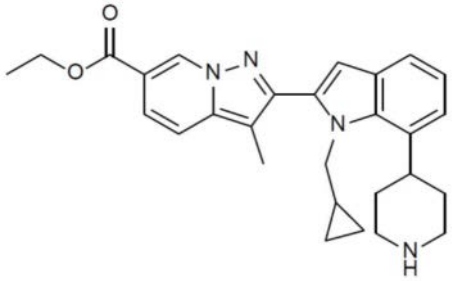
[3004] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3005] 

[3006] 遵循与中间体386A类似的制备程序来制备中间体430A(2.1g,47%)。LC-MS m/z:557.3[M+H]$^+$

[3007] 中间体430B

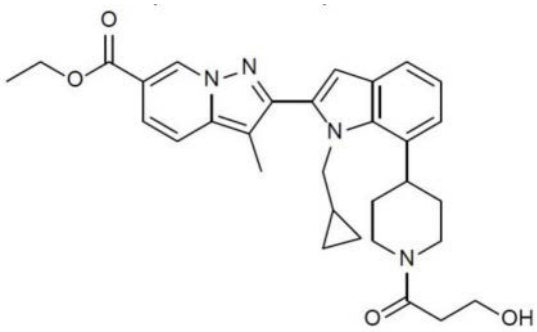
[3008] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3009] 

[3010] 遵循与中间体386B类似的制备程序以中间体430A为起始物质来制备中间体430B(1.4g,81%)。LC-MS m/z:457.3[M+H]$^+$

[3011] 中间体430C

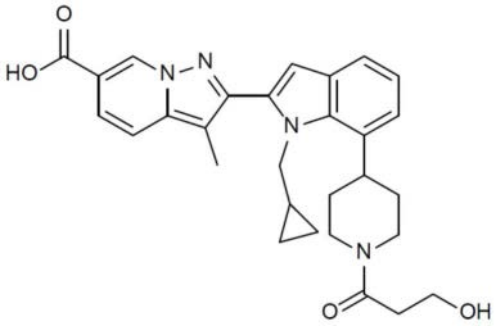
[3012] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮

[3013] 

[3014] 将3-羟丙酸(59.2mg,0.657mmol)、DIPEA(0.344ml,1.971mmol)及HATU(375mg,0.986mmol)添加至中间体430B(300mg,0.657mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。使反应持续3小时。将反应混合物冷却至0℃,且用冰冷的水淬灭以获得固体,其经由布赫纳漏斗过滤且在减小的真空下干燥,得到标题化合物2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(172mg,50%)。LC-MS m/z:529.3[M+H]$^+$。

[3015] 中间体430D

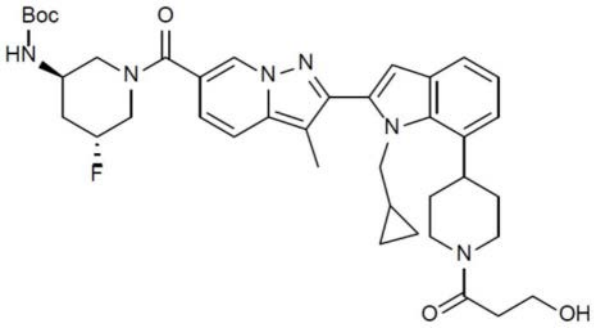
[3016] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3017] 

[3018] 遵循与中间体386D类似的制备程序以中间体430C为起始物质来制备中间体430D(140mg,92%)。LC-MS m/z:501.4[M+H]$^+$。

[3019] 中间体430E

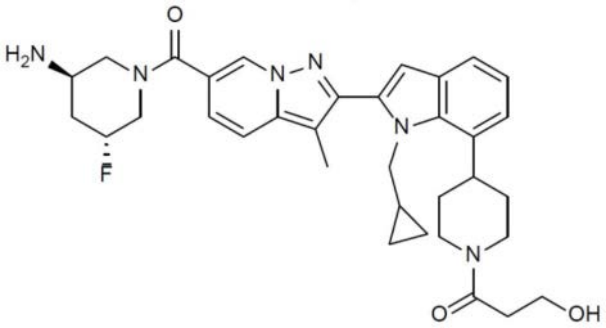
[3020] ((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3021] 

[3022] 遵循与中间体386E类似的制备程序以中间体430D为起始物质来制备中间体430E(60mg,86%)。LC-MS m/z:645.4[M-tBu]$^+$。

[3023] 实施例430

[3024] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮

[3025] 

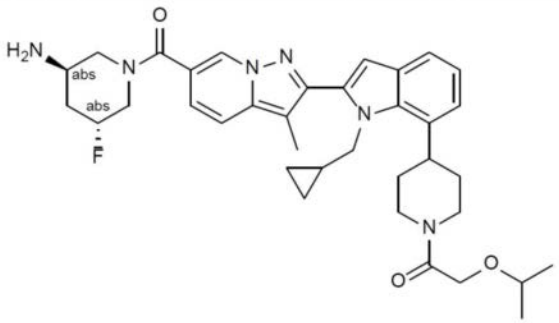
[3026] 在0℃下将HCl(4M于二噁烷中)(0.043ml,0.171mmol)添加至中间体430E(60mg,0.086mmol)于1,4-二噁烷(1ml)中的搅拌溶液中。使反应持续3小时。将反应混合物在真空中浓缩以获得粗化合物,使用制备型LC/MS通过以下条件纯化所述粗化合物:柱:Waters X型电桥C18,150mm×19mm,5-μm粒子;移动相A:具有0.1%三氟乙酸的5:95乙腈:水;移动相B:具有0.1%三氟乙酸的95:5乙腈:水;梯度:在15% B下保持0分钟,经20分钟15-30% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20ml/分钟;柱温度:25℃。通过信号触发洗脱份收集。合并含有所需产物的洗脱份且使用离心蒸发干燥。接着将纯化材料用二氯化乙烯及甲

醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理且震荡最少2小时。所得混合物经过滤,且经由离心蒸发干燥,得到1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮(6.9mg,11%)。LC-MS m/z:601.3[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.504分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.76(s,1H),7.80(d,J=9.29Hz,1H),7.50(d,J=7.58Hz,1H),7.23(d,J=9.15Hz,1H),7.07-7.14(m,2H),6.78(s,1H),6.32(br,s,1H),4.50(d,J=6.36Hz,2H),3.67(m,4H),3.39-3.54(m,4H),3.25(m,3H),2.80-2.60(m,2H),2.38(s,3H),2.25-2.10(m,2H),2.08-1.90(m,2H),1.85-1.75(m,2H),1.70-1.50(m,2H),1.26-1.22(m,2H),0.98-0.90(m,1H),0.22(d,J=8.07Hz,2H),-0.17(d,J=5.14Hz,2H)。

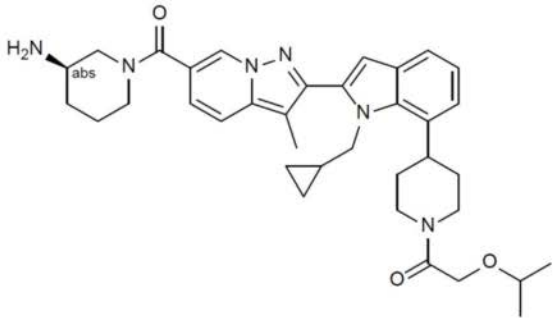
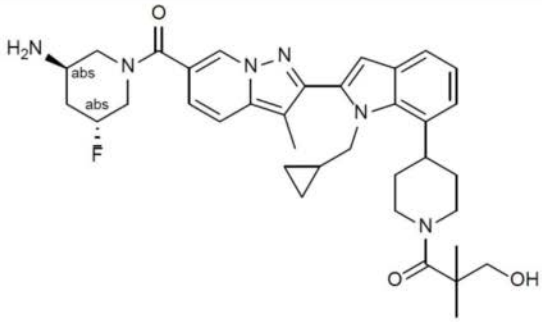
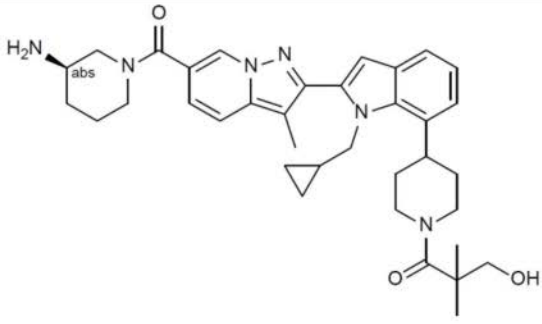
[3027] 遵循与实施例430的化合物类似的制备程序通过中间体430B与适当羧酸的酸胺偶合继之以所得羧酸与适当胺的酯水解及酰胺偶合来制备表48中的实施例431至479的化合物。

[3028] 表48

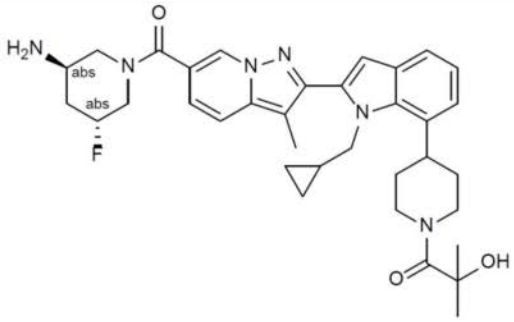
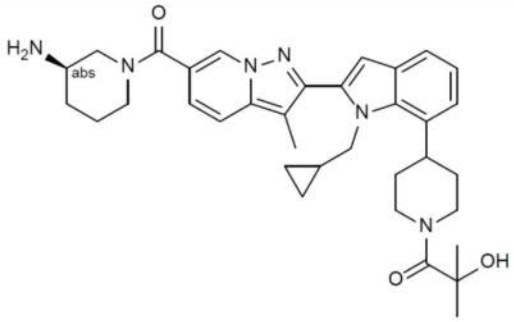
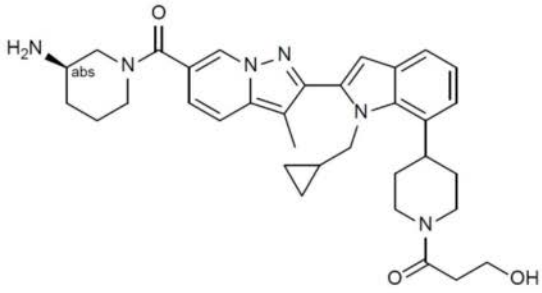
[3029]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
431	

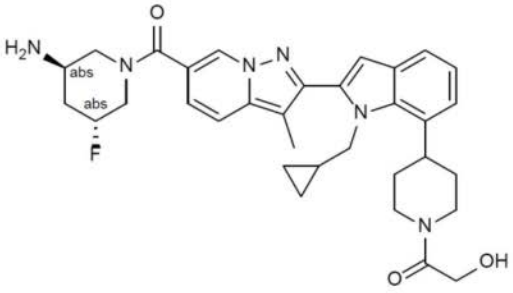
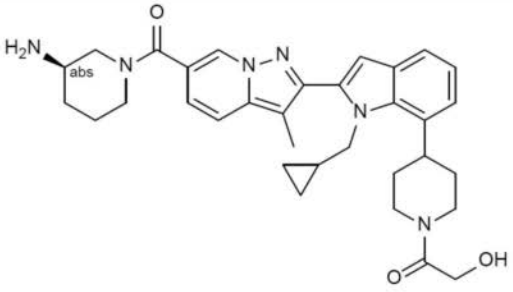
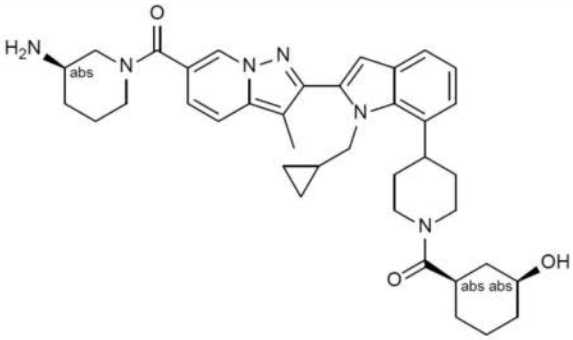
[3030]

	1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮 分析资料: 629.4; 1.842分钟(方法E)
432	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-异丙氧基乙-1-酮 分析资料: 611.5; 1.760分钟(方法E)
433	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙-1-酮 分析资料: 629.3; 1.748分钟(方法E)
434	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

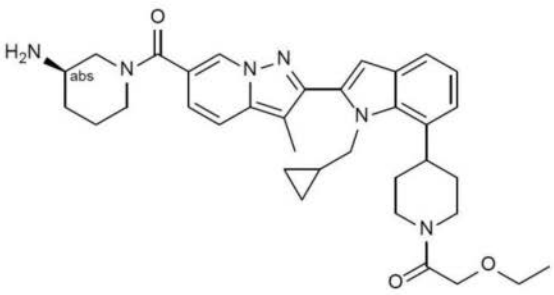
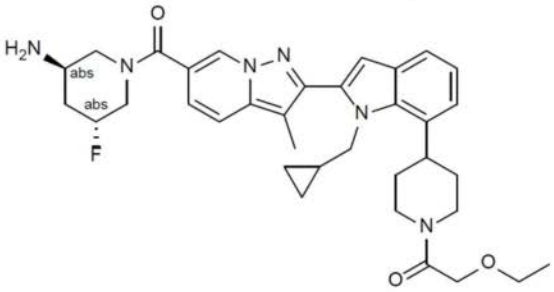
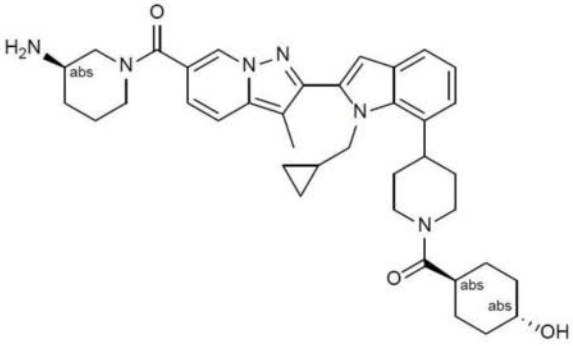
[3031]

	基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙-1-酮 分析资料：611.4; 1.663分钟(方法E)
435	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮 分析资料：615.3; 1.694分钟(方法E)
436	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮 分析资料：597.3; 1.597分钟(方法E)
437	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙-1-酮

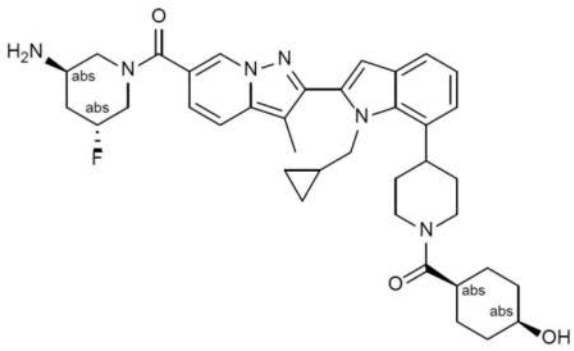
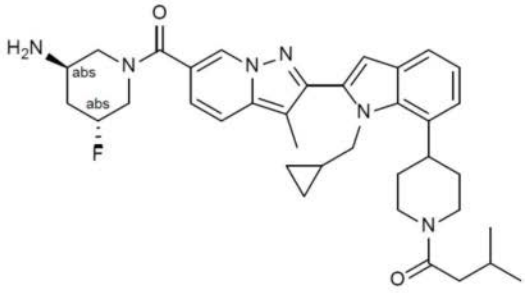
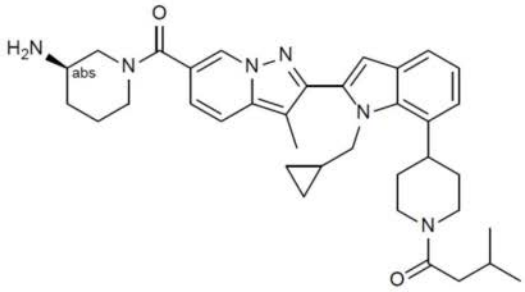
[3032]

	分析资料：583.4; 1.377分钟(方法E)
438	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮 分析资料：587.3; 1.544分钟(方法E)
439	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮 分析资料：569.3; 1.464分钟(方法E)
440	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：637.4; 1.521分钟(方法E)

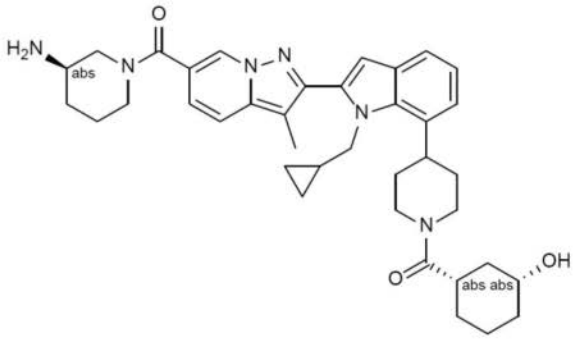
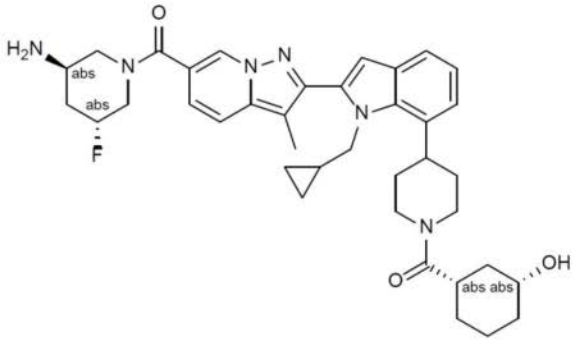
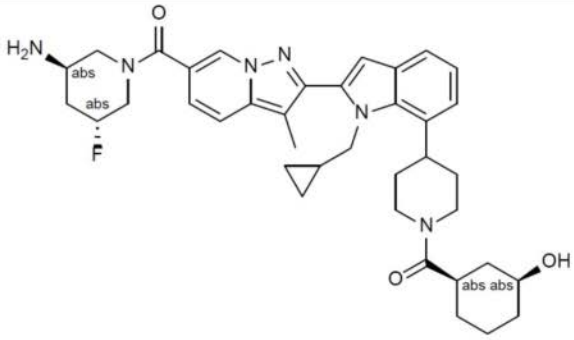
[3033]

441	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-乙氧基乙-1-酮 分析资料: 597.3; 1.561分钟(方法E)
442	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-乙氧基乙-1-酮 分析资料: 615.3; 1.576分钟(方法E)
443	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 637.3; 1.497分钟(方法E)

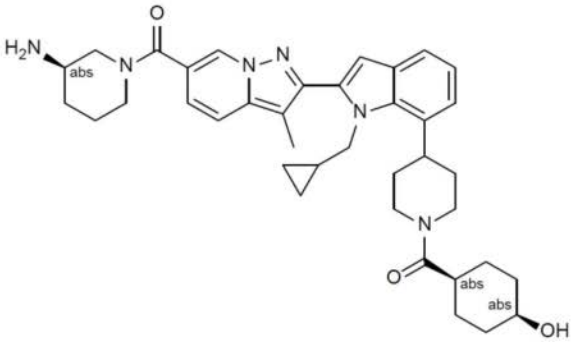
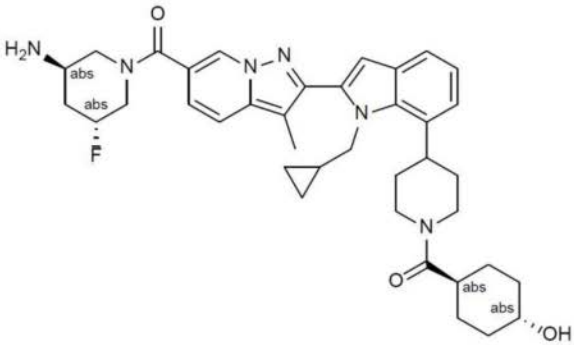
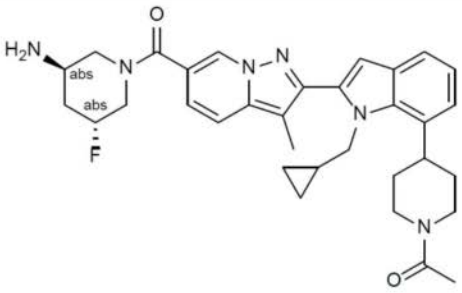
[3034]

444	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 655.4; 1.637分钟(方法E)
445	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮 分析资料: 613.4; 1.918分钟(方法E)
446	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮 分析资料: 595.4; 1.861分钟(方法E)

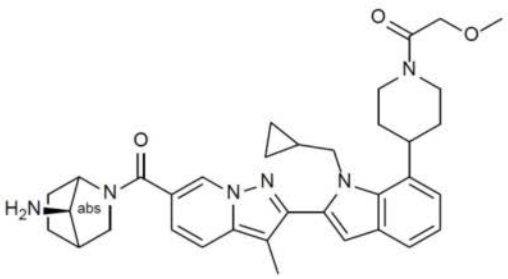
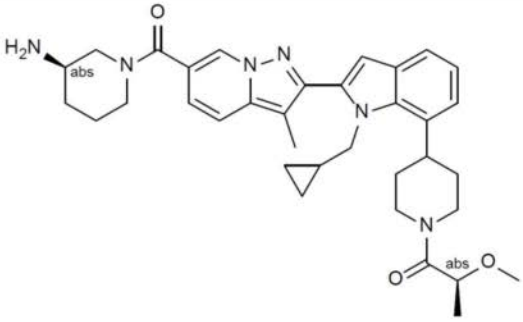
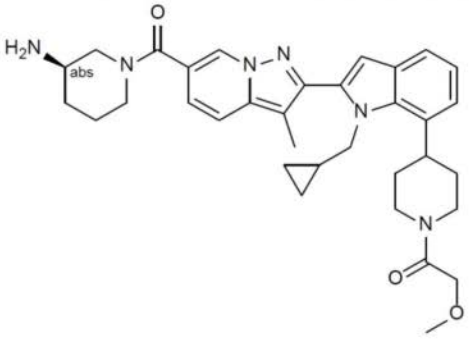
[3035]

447	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 637.4; 1.58分钟(方法E)
448	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 655.4; 1.492分钟(方法E)
449	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

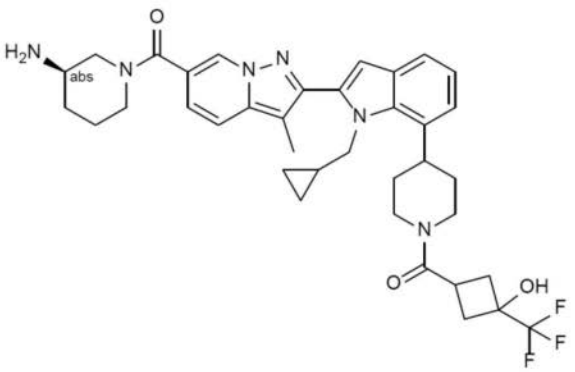
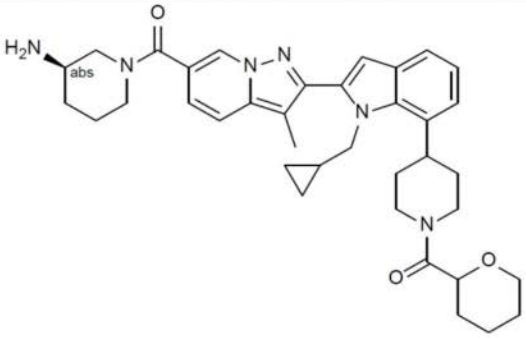
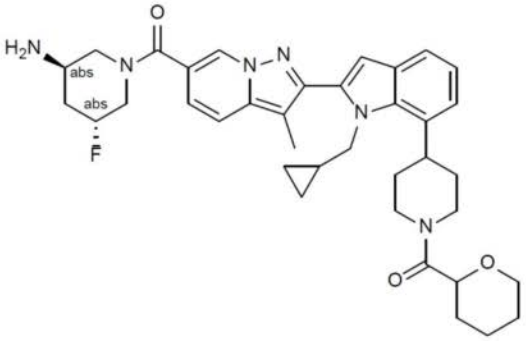
[3036]

	分析资料: 655.4; 1.494分钟(方法E)
450	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 637.5; 1.499分钟(方法E)
451	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 655.4; 1.546分钟(方法)
452	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 571.4; 1.907分钟(方法E)

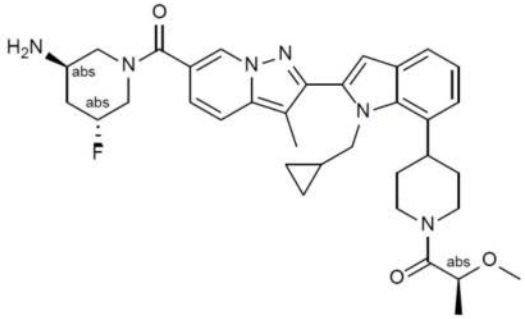
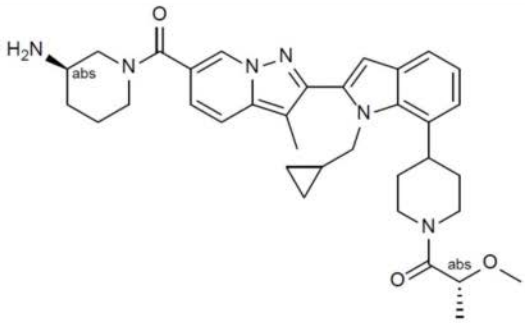
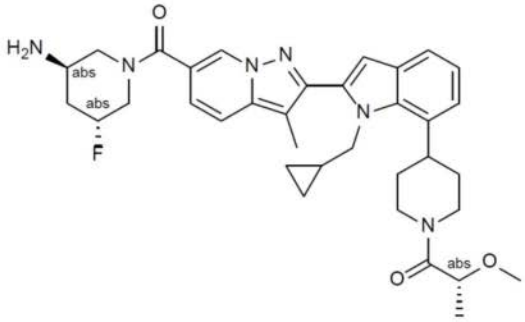
[3037]

453	 1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 595.4; 8.066分钟(方法D)
454	 (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 597.3; 1.520分钟(方法E)
455	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 583.3; 1.505分钟(方法E)

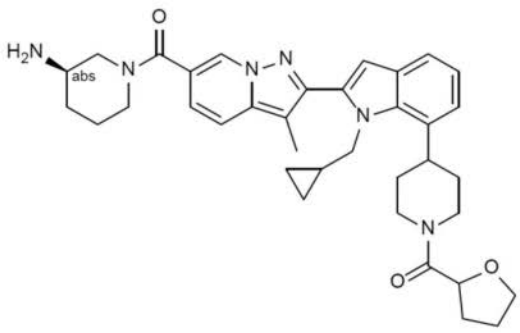
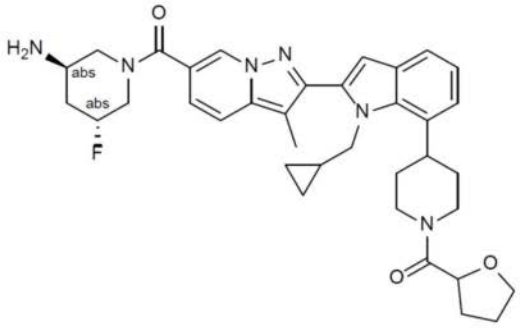
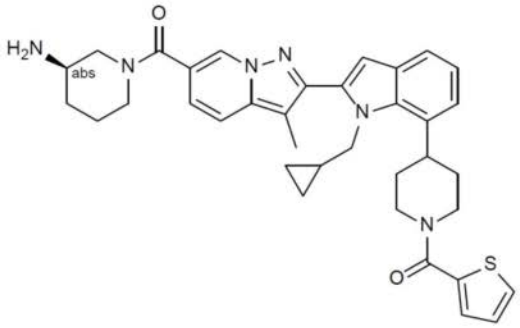
[3038]

456	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 677.4; 1.779分钟(方法E)
457	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 623.3; 1.735分钟(方法)
458	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物)

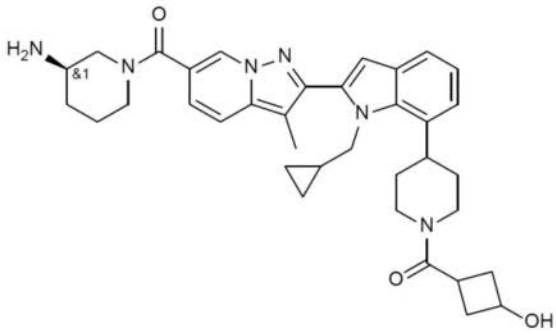
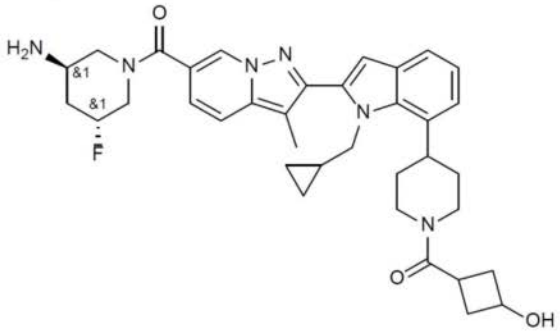
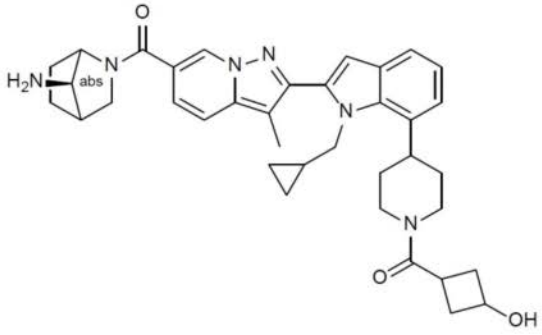
[3039]

	分析资料：641.5; 1.792分钟(方法E)
459	 (S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料：615.3; 1.649分钟(方法E)
460	 (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料：597.4; 1.521分钟(方法E)
461	 (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料：615.3; 1.538分钟(方法E)

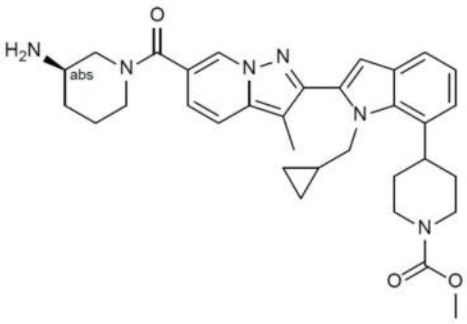
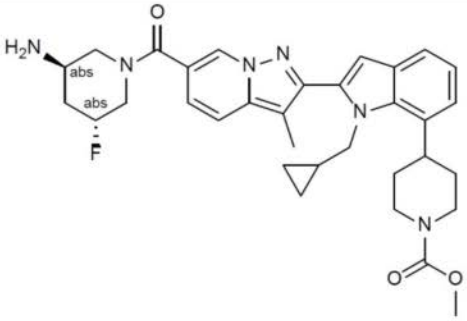
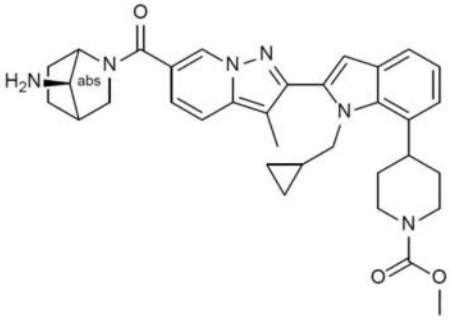
[3040]

462	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 609.3; 1.708分钟(方法E)
463	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 627.3; 1.770分钟(方法E)
464	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(噻吩-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 621.3; 1.819分钟(方法E)

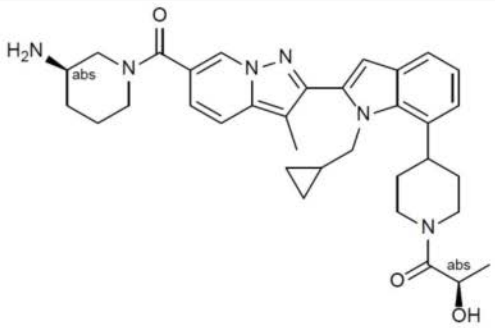
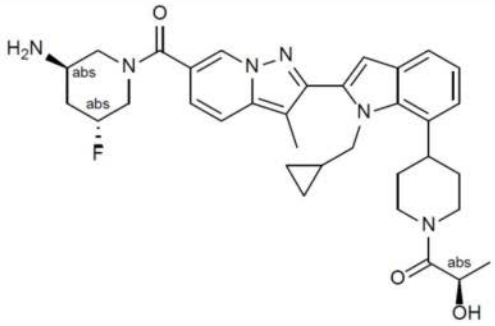
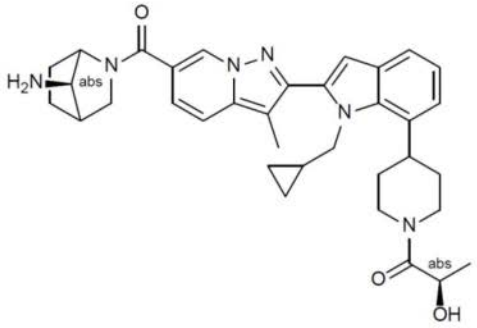
[3041]

465	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 609.3; 1.390分钟(方法E)
466	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 627.3; 1.406分钟(方法E)
467	 (4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)(3-羟基环丁基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 621.3; 1.371分钟(方法E)

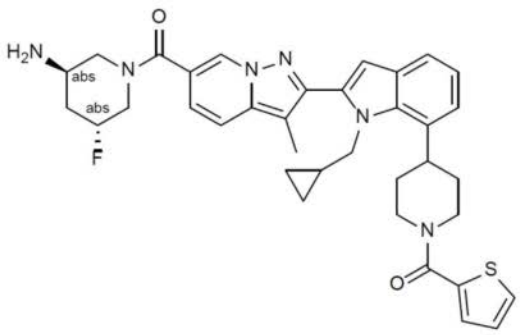
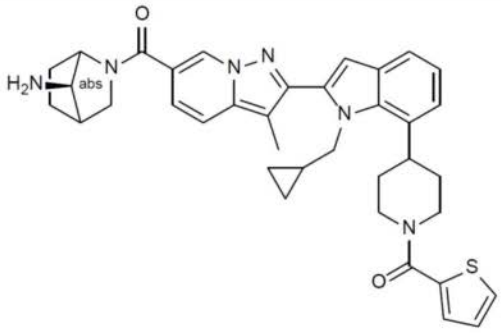
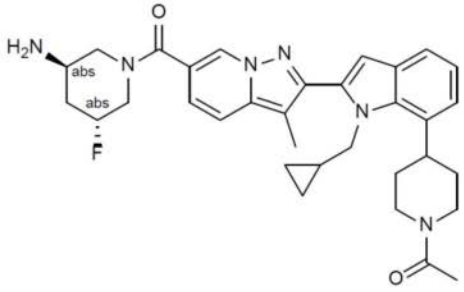
[3042]

468	 (R)-4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸甲酯 分析资料：569.3; 1.671分钟(方法E)
469	 4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸甲酯 分析资料：587.3; 1.699分钟(方法E)
470	 4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-甲酸甲酯 分析资料：581.3; 1.646分钟(方法E)

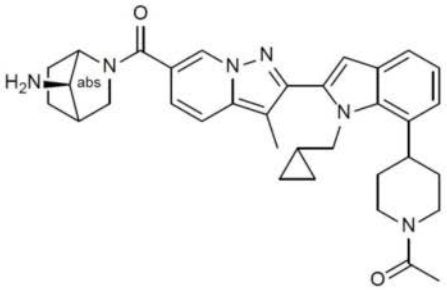
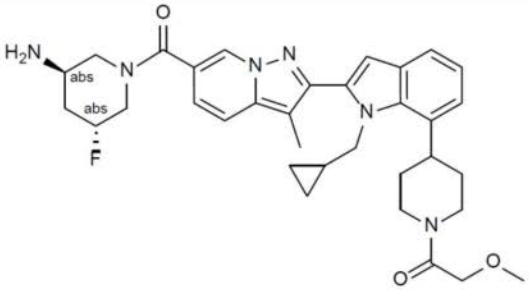
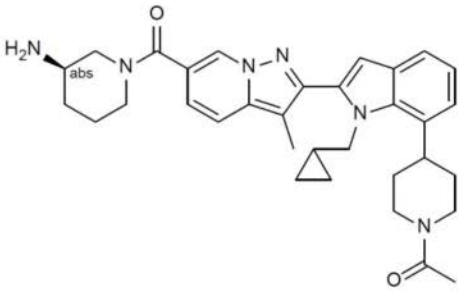
[3043]

471	 (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮 分析资料: 583.3; 1.428分钟(方法E)
472	 (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮 分析资料: 601.3; 1.554分钟(方法E)
473	 (2R)-1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮 分析资料: 595.3; 1.406分钟(方法E)

[3044]

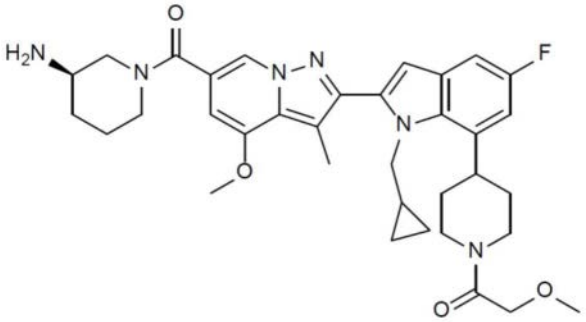
474	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(噻吩-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 639.2; 1.749分钟(方法E)
475	 (4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)(噻吩-2-基)甲酮 分析资料: 633.2; 1.911分钟(方法E)
476	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 571.4; 1.60分钟(方法E)

[3045]

477	 1-(4-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 565.4; 1.640分钟(方法E)
478	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 601.4; 5.680分钟(方法D)
479	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 553.4; 1.484分钟(方法E)

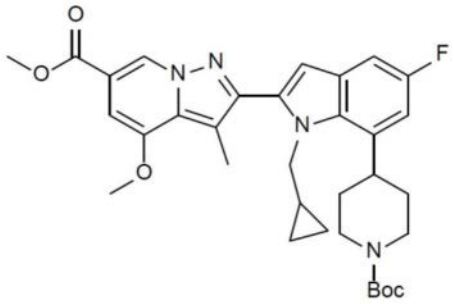
[3046] 实施例480

[3047] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

[3048] 

[3049] 中间体480A

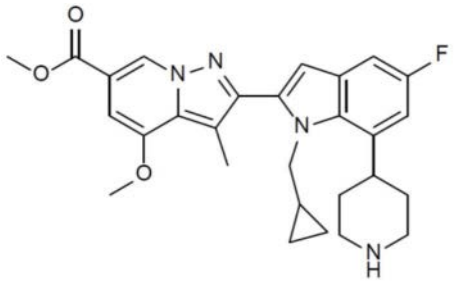
[3050] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3051] 

[3052] 向中间体36(900mg,1.967mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中添加中间体1(360mg,1.967mmol)及碘化铜(I)(187mg,0.984mmol)且加热至80℃持续48小时。用$NaHCO_3$(300ml)淬灭且用乙酸乙酯(2×300ml)萃取反应混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减小的真空压力下浓缩以得到粗产物。使用0-20%乙酸乙酯/己烷使用硅胶柱进行纯化,得到2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(600mg,52%)。LC-MS m/z:591.2$[M+H]^+$

[3053] 中间体480B

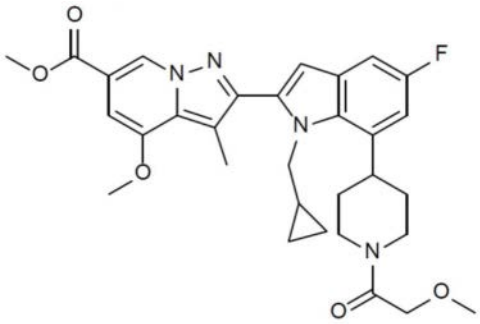
[3054] 2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3055] 

[3056] 在0℃下将TFA(0.078ml,1.016mmol)添加至中间体480A(600mg,1.016mmol)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中。使反应混合物升温至室温且搅拌3小时,在减压下浓缩以获得粗标题化合物2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(470mg,94%)。LC-MS m/z:491.3$[M+H]^+$。

[3057] 中间体480C

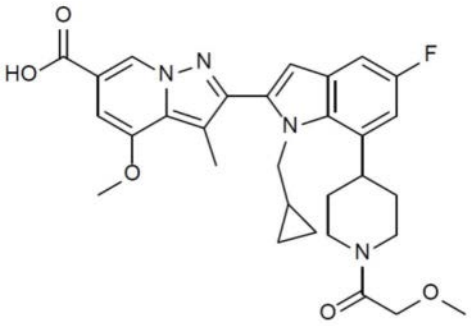
[3058] 2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3059] 

[3060] 将DIPEA(0.128ml,0.734mmol)及HATU(140mg,0.367mmol)添加至中间体480B(24.24mg,0.269mmol)的搅拌溶液中。使反应持续3小时。用水(50ml)淬灭反应混合物,且所获得的固体经过滤且在真空中干燥以获得标题化合物2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(110mg,80%)。LC-MS m/z:563.3[M+H]$^+$。

[3061] 中间体480D

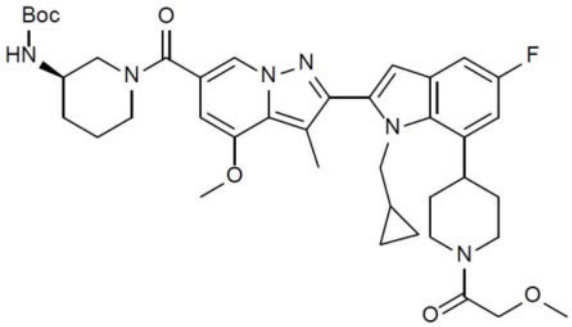
[3062] 2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3063] 

[3064] 将LiOH(13.83mg,0.578mmol)添加至中间体480C(130mg,0.231mmol)于THF(1ml)、MeOH(1ml)及水(1ml)的溶剂的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,在减压下浓缩以获得粗残余物,用1N HCl酸化所述粗残余物。所沉淀固体经由布赫纳漏斗过滤,且在真空中干燥,得到标题化合物2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(105mg,83%)。LC-MS m/z:549.2[M+H]$^+$。

[3065] 中间体480E

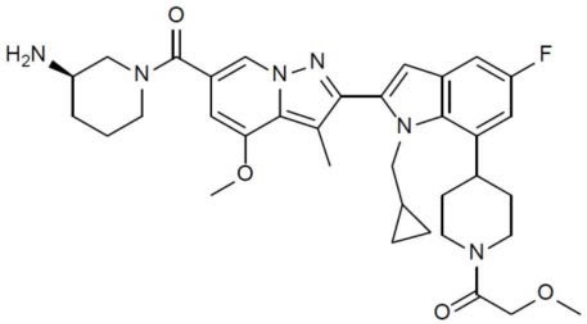
[3066] (R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3067] 

[3068] 将(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(18.25mg,0.091mmol)、DIPEA(0.048ml,0.273mmol)及HATU(52.0mg,0.137mmol)添加至中间体480D(50mg,0.091mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,用冰冷的水淬灭,且所获得的固体经由布赫纳漏斗过滤且在减压下干燥,得到标题化合物(R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(43mg,65%)。LC-MS m/z:731.2[M+H]$^+$。

[3069] 实施例480

[3070] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

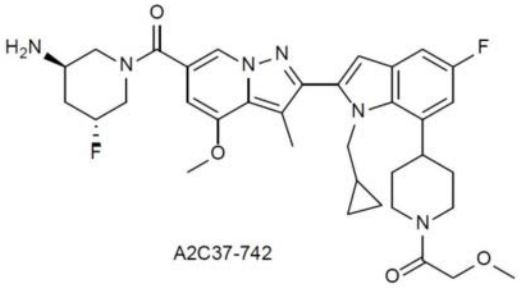
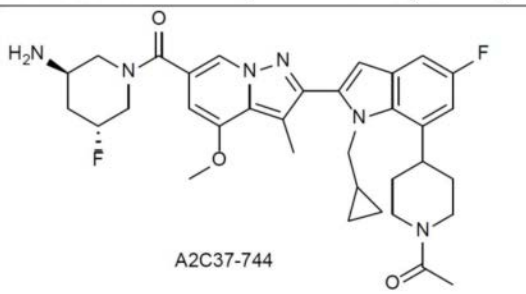
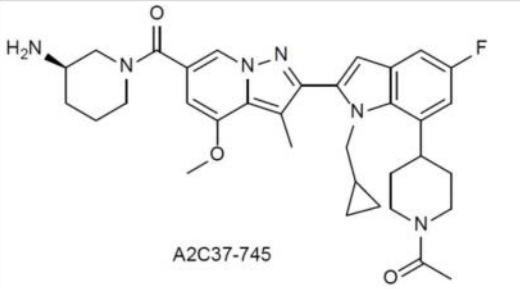
[3071] 

[3072] 在0℃下将TFA (10.54μl,0.137mmol)添加至中间体480E(50mg,0.068mmol)于DCM(1ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌3小时,且在真空中浓缩以获得粗化合物,使用制备型LC/MS通过以下条件纯化所述粗化合物:柱:Waters X型电桥C18,150mm×19mm,5-μm粒子;移动相A:具有0.1%三氟乙酸的5:95乙腈:水;移动相B:具有0.1%三氟乙酸的95:5乙腈:水;梯度:在15% B下保持0分钟,经20分钟15-30% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20ml/分钟;柱温度:25℃。通过信号触发洗脱份收集。合并含有所需产物的洗脱份且使用离心蒸发干燥。接着将纯化材料用二氯化乙烯及甲醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理且震荡最少2小时。所得混合物经过滤且使用离心蒸发干燥,得到(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮。

[3073] 遵循与实施例480的化合物类似的制备程序通过中间体480B与适当羧酸的酸胺偶合继之以所得羧酸与适当胺的酯水解来制备表49中的实施例481至483的化合物。

[3074] 表49

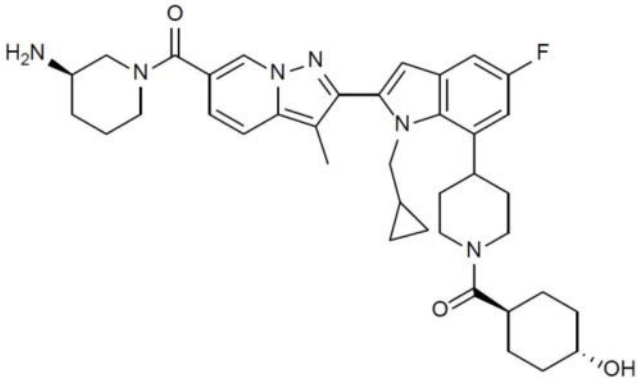
[3075]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z $[M+H]^+$; HPLC保留时间(HPLC方法1)
481	 A2C37-742 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 633.2; 1.911分钟(方法E)
482	 A2C37-744 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 619.3; 1.703分钟(方法E)
483	 A2C37-745 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 601.3; 1.629分钟(方法E)

[3076]

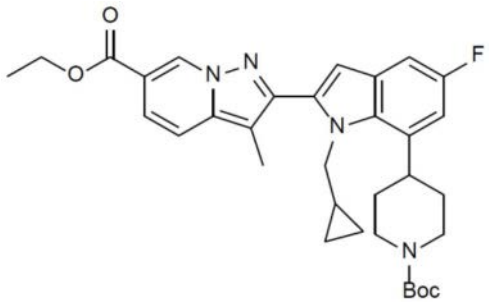
[3077] 实施例484

[3078] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[3079] 

[3080] 中间体484A

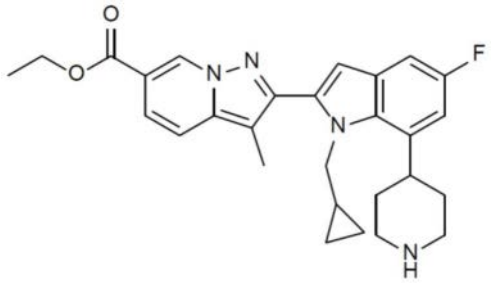
[3081] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3082] 

[3083] 遵循与中间体386A类似的制备程序来制备中间体484A(3.0g,68%)。LC-MS m/z:575.5[M+H]$^+$。

[3084] 中间体484B

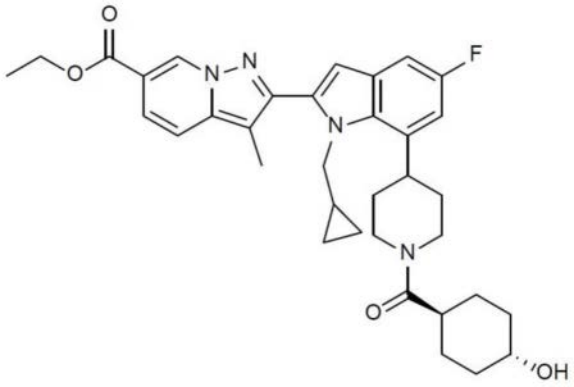
[3085] 2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3086] 

[3087] 遵循与中间体386B类似的制备程序自中间体484A获得中间体484B(500mg,76%)。LC-MS m/z:475.4[M+H]+。

[3088] 中间体484C

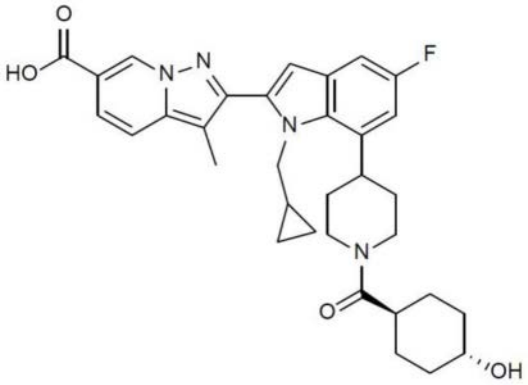
[3089] 2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3090] 

[3091] 将(1s,4s)-4-羟基环己烷-1-甲酸(30.4mg,0.211mmol)、DIPEA(0.110ml,0.632mmol)及HATU(120mg,0.316mmol)添加至中间体484B(100mg,0.211mmol)于DMF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,用水(50ml)淬灭,且用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(100mg,79%)。LC-MS m/z:601.8[M+H]$^+$。

[3092] 中间体484D

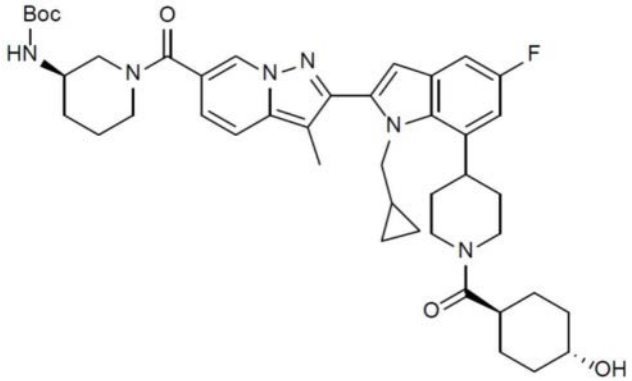
[3093] 2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3094] 

[3095] 将LiOH(3.99mg,0.166mmol)添加至中间体484C(100mg,0.166mmol)于THF(1ml)、甲醇(1ml)及水(1ml)的溶剂的混合物中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌4小时,在真空中浓缩且使用1N HCl中和所获得的盐。所获得的固体经由布赫纳漏斗过滤,且在减压下干燥以得到2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(90mg,94%)。LC-MS m/z:573.5[M+H]$^+$。

[3096] 中间体484E

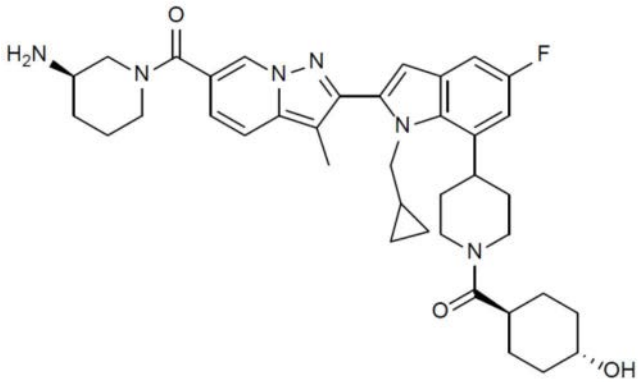
[3097] ((R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3098] 

[3099] 遵循与中间体386E类似的制备程序以中间体484D为起始物质来制备中间体484E(100mg,76%)。LC-MS m/z:755.6[M+H]$^+$。

[3100] 实施例484

[3101] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[3102] 

[3103] 在0℃下将TFA(0.106mmol)添加至中间体484E(80mg,0.106mmol)于DCM(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,在真空中浓缩以获得粗化合物,使用制备型LC/MS通过以下条件纯化所述粗化合物:柱:Waters X型电桥C18,19×150mm,5μm粒子;移动相A:10mM乙酸铵;移动相B:乙腈;梯度:经25分钟12-47% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:15ml/分钟。合并含有所需产物的洗脱份,且使用离心蒸发干燥。接着将纯化材料用二氯化乙烯及甲醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理且震荡最少2小时,过滤且经由离心蒸发干燥,得到((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(7.3mg,10%)。LCMS m/z:655.4[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.52分钟(方法E);1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.86(s,1H),8.13-7.90(m,2H),7.82(d,J=9.3Hz,1H),7.33-7.10(m,3H),7.04-6.93(m,2H),6.78(s,1H),4.70-4.62(m,1H),4.50-4.26(m,3H),4.17-3.94(m,3H),3.84-3.79(m,1H),3.64-3.59(m,1H),3.31-3.16(m,5H),2.95-2.61(m,4H),2.37(s,3H),2.06-1.94(m,3H),1.87-1.35(m,7H),0.98-0.88(m,1H),0.23(br,d,J=8.8Hz,2H),0.12-0.28(m,2H)。

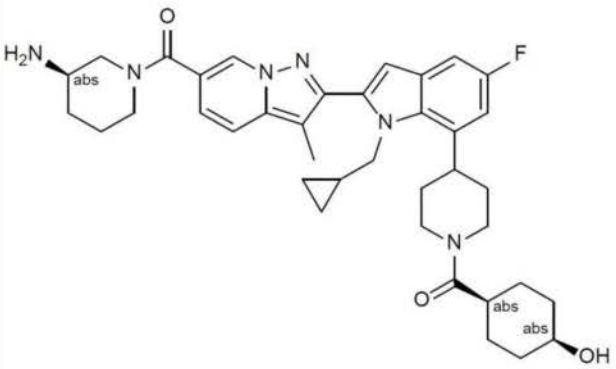
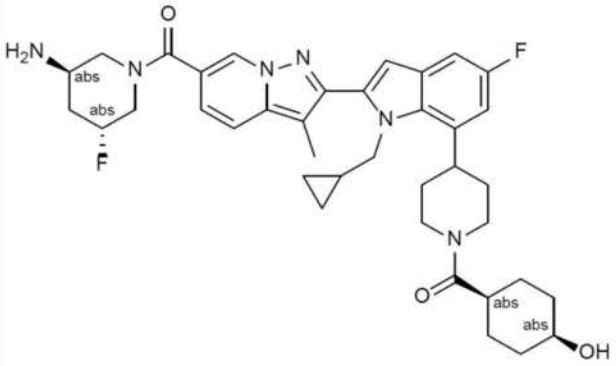
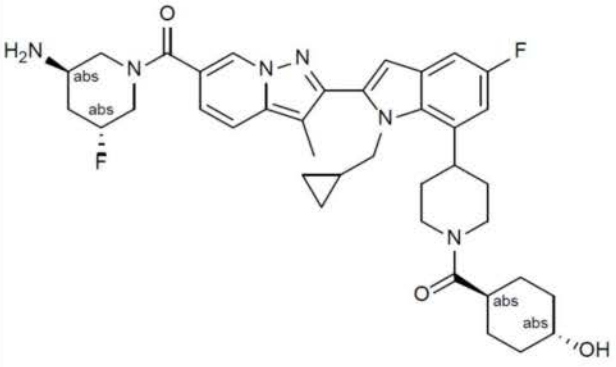
[3104] 遵循与实施例484的化合物类似的制备程序通过中间体484B与适当羧酸的酸胺偶合继之以与适当胺的酯水解及偶合来制备表50中的实施例485至509的化合物。

[3105] 表50

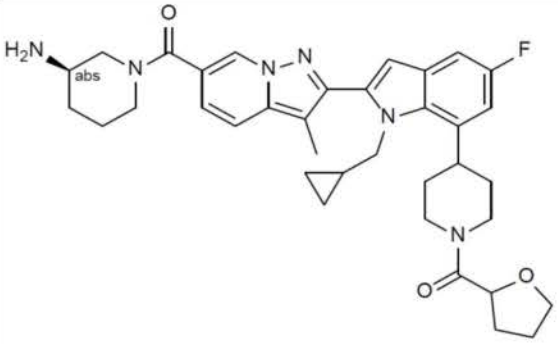
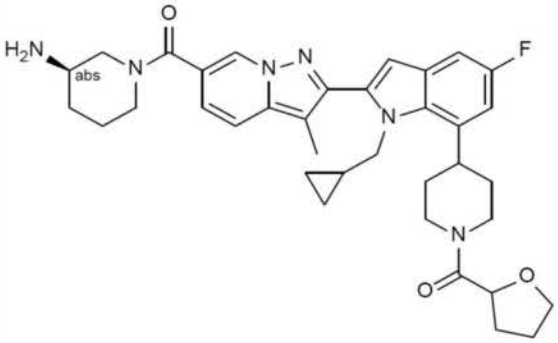
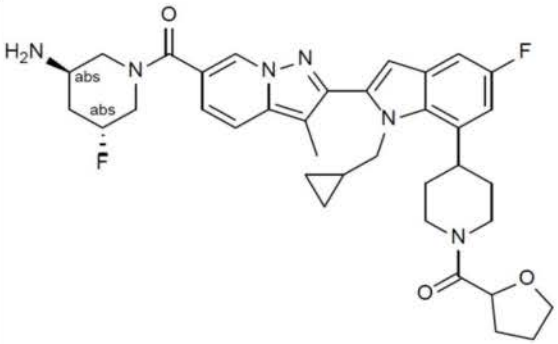
[3106]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)

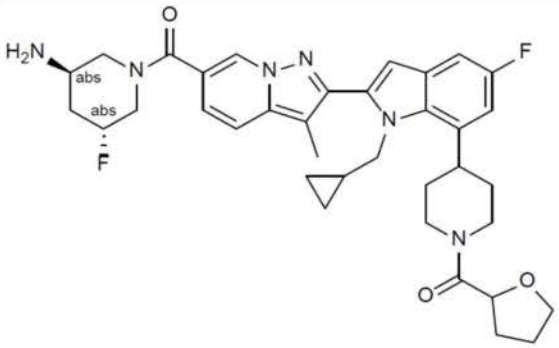
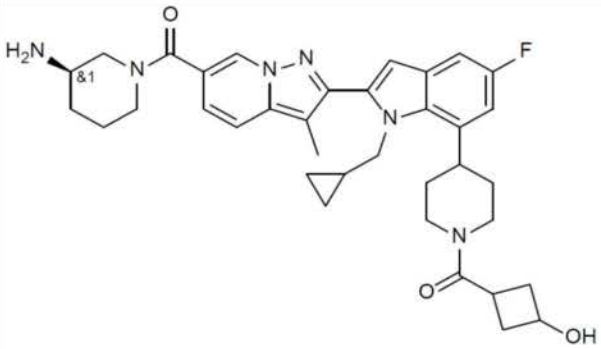
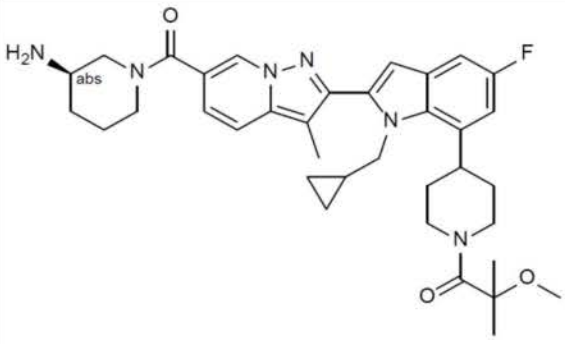
[3107]

485	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 655.4; 1.650分钟(方法E)
486	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 673.4; 1.623分钟(方法E)
487	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

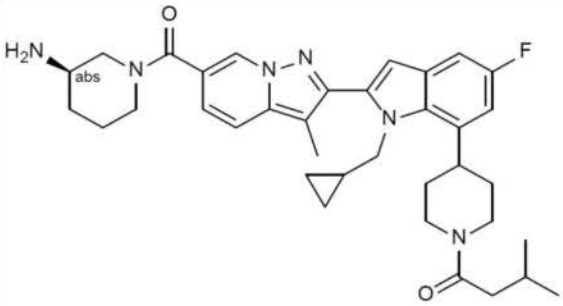
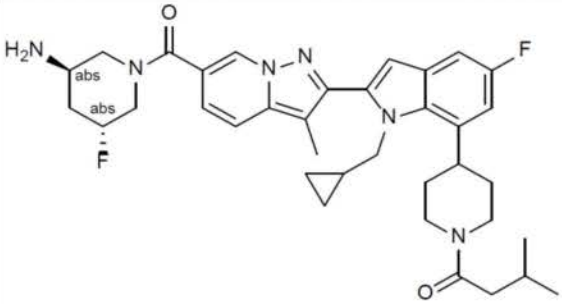
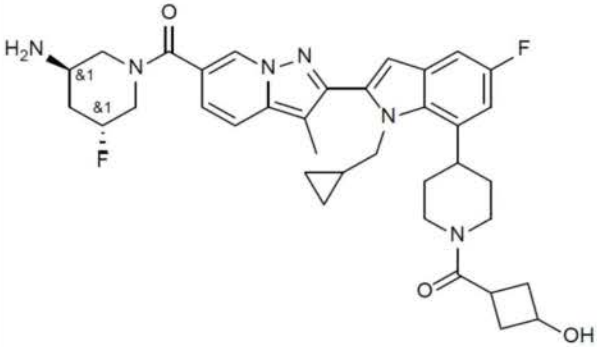
[3108]

	分析资料: 673.4; 1.627分钟(方法E)
488	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1) 分析资料: 627.4; 1.942分钟(方法E)
489	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体2) 分析资料: 627.4; 1.942分钟(方法E)
490	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体1)

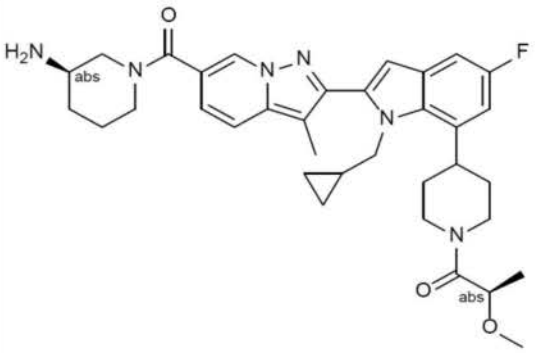
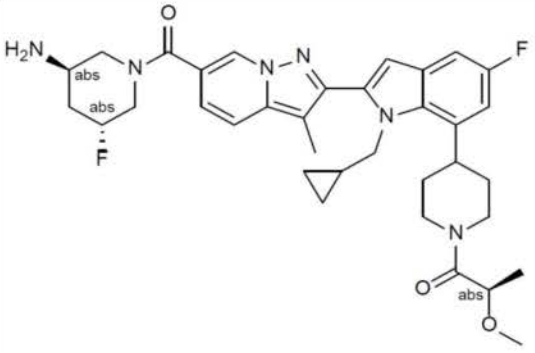
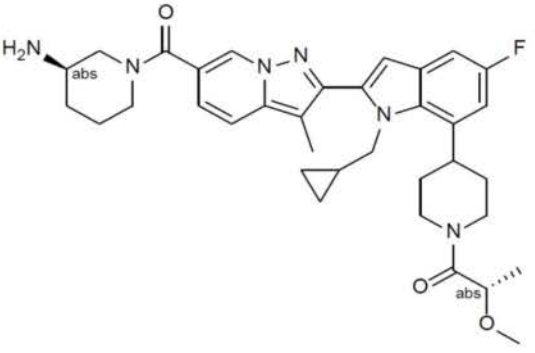
[3109]

	分析资料: 645.45; 1.979分钟(方法E)
491	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢呋喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(异构体2) 分析资料: 645.45; 1.979分钟(方法E)
492	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 627.3; 1.509分钟(方法E)
493	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮

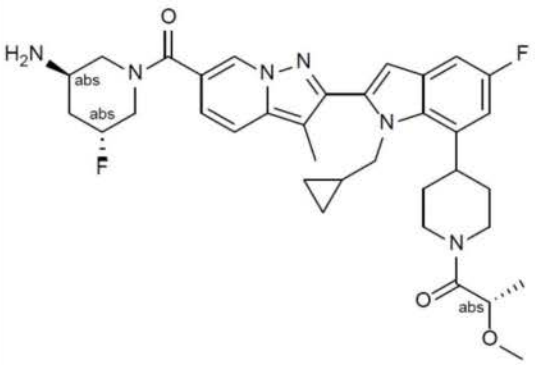
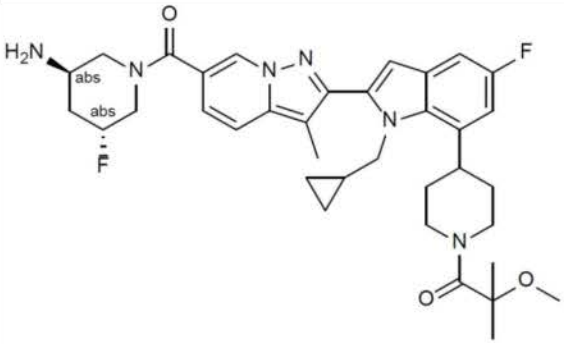
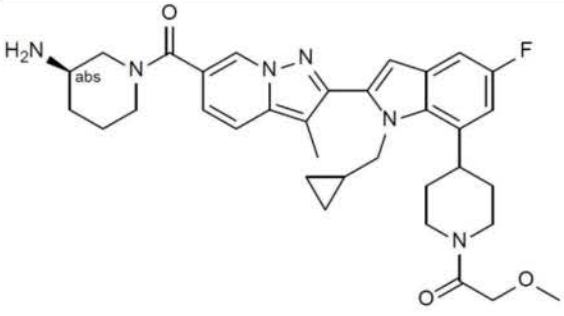
[3110]

	分析资料: 629.3; 1.868分钟(方法E)
494	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮 分析资料: 613.3; 1.780分钟(方法E)
495	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮 分析资料: 631.3; 1.810分钟(方法E)
496	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 645.3; 1.447分钟(方法E)

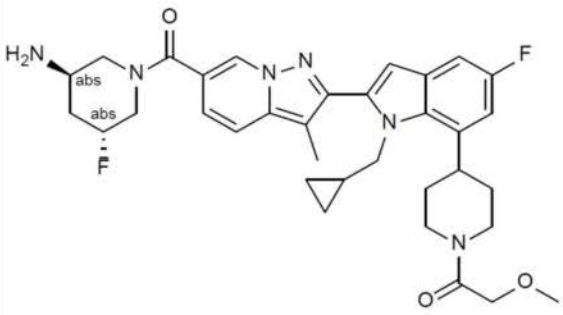
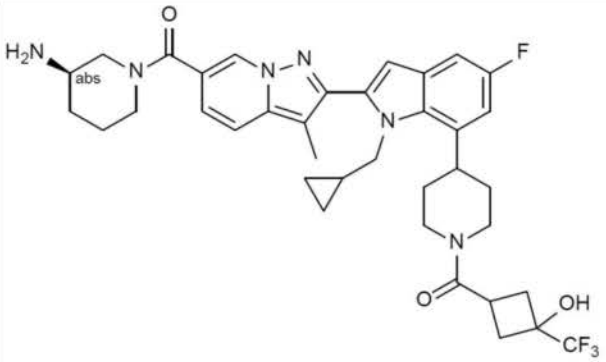
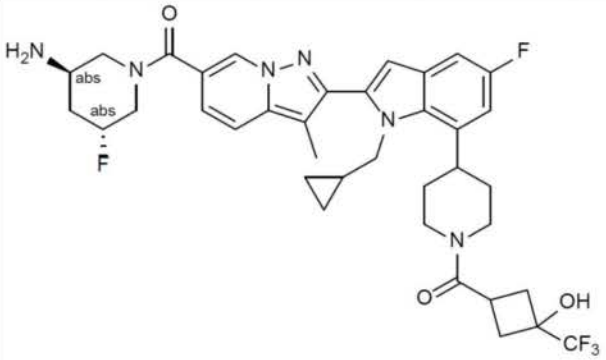
[3111]

497	 (R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 615.3; 1.551分钟(方法E)
498	 (R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 633.3; 1.693分钟(方法E)
499	 (S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 615.3; 1.545分钟(方法E)

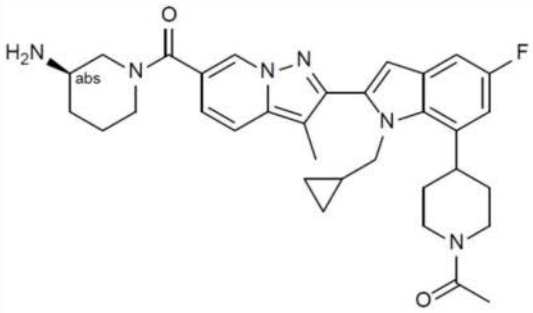
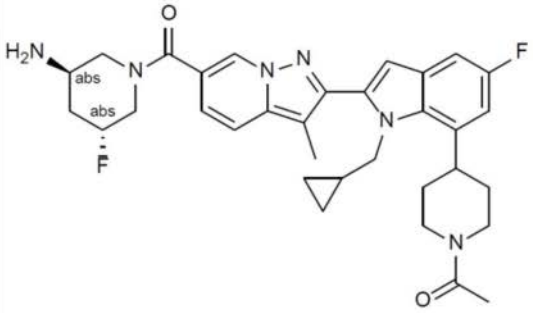
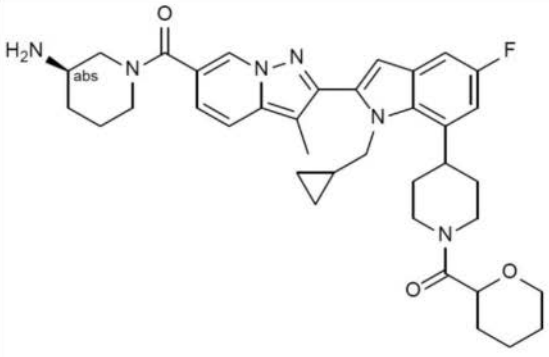
[3112]

500	 (S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 633.3; 1.564分钟(方法E)
501	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮 分析资料: 647.3; 1.908分钟(方法)
502	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 601.3; 1.513分钟(方法E)

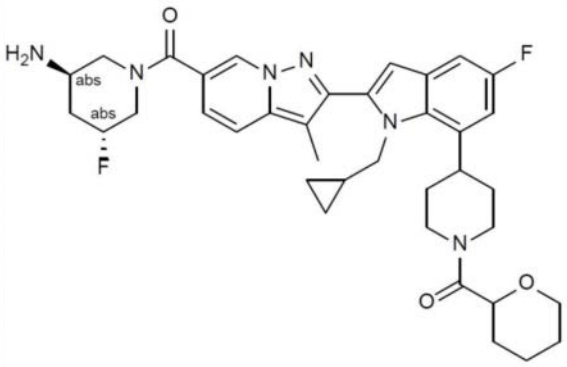
[3113]

503	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 619.3; 1.529分钟(方法E)
504	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 695.3; 1.712分钟(方法E)
505	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物)

[3114]

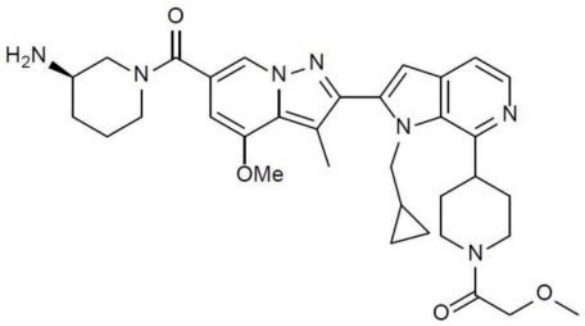
	分析资料: 713.3; 1.726分钟(方法E)
506	 (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 571.3; 1.508分钟(方法E)
507	 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-5-氟-1H-吲哚-7-基)哌啶-1-基)乙-1-酮 分析资料: 589.2; 1.573分钟(方法E)
508	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 641.4; 1.732分钟(方法E)

[3115]

509	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-5-氟-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)哌啶-4-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 659.3; 1.711分钟(方法E)

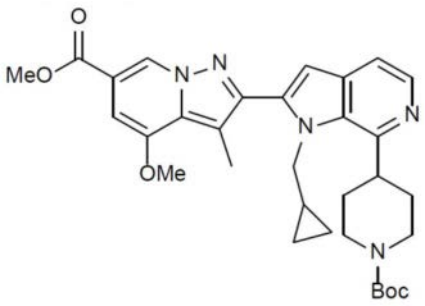
[3116] 实施例510

[3117] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

[3118] 

[3119] 中间体510A

[3120] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

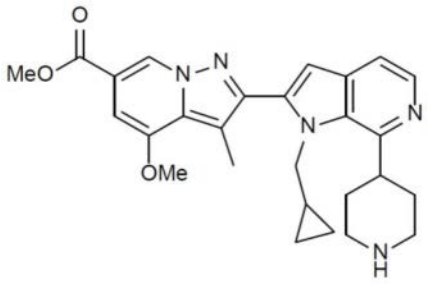
[3121] 

[3122] 将1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓2,4二硝基苯酚盐(2.120g,5.79mmol)及碘化铜(I)(0.110g,0.579mmol)添加至中间体44(0.85g,1.929mmol)于DMF(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌30小时,使其冷却至室温,用水(20ml)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(10ml)淬灭,且用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱纯化,用0-70%

乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(520mg,47%)。LC-MS m/z:574.3[M+H]$^+$。

[3123] 中间体510B

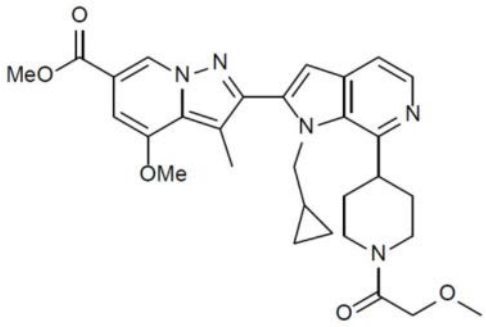
[3124] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3125] 

[3126] 将TFA(0.698ml,9.06mmol)添加至中间体510A(520mg,0.906mmol)于二氯甲烷(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,将由此获得的盐用$NaHCO_3$溶液处理且用乙酸乙酯(2×25ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(410mg,96%)。LC-MS m/z:474.2[M+H]$^+$。

[3127] 中间体510C

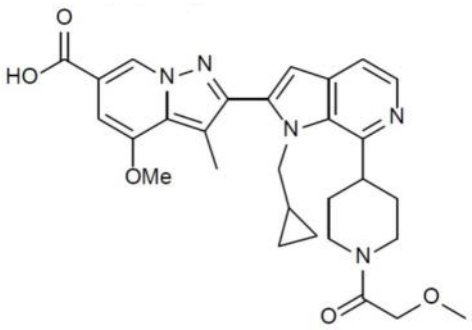
[3128] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3129] 

[3130] 将HATU(181mg,0.475mmol)及2-甲氧基乙酸(42.8mg,0.475mmol),继之以DIPEA(0.138ml,0.792mmol)添加至中间体510B(150mg,0.317mmol)于DMF(2.0ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌2小时,用水(5ml)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(10ml)淬灭,且用乙酸乙酯(3×25ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(130mg,75%)LC-MS m/z:546.3[M+H]$^+$。

[3131] 中间体510D

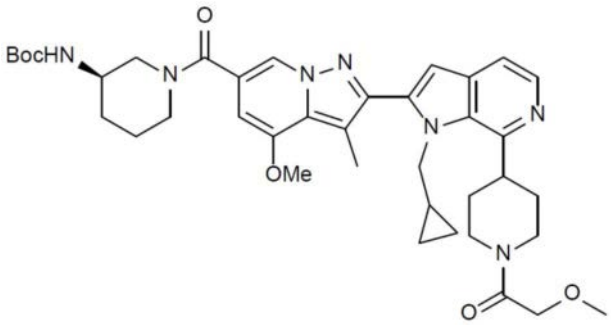
[3132] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3133] 

[3134] 将LiOH(30.7mg,1.283mmol)添加至中间体510C(140mg,0.257mmol)于THF(5ml)、MeOH(1ml)、水(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌4小时,用水(5ml)及1N HCl(2ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×25ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(90mg,66%)。LC-MS m/z:532.2[M+H]$^+$。

[3135] 中间体510E

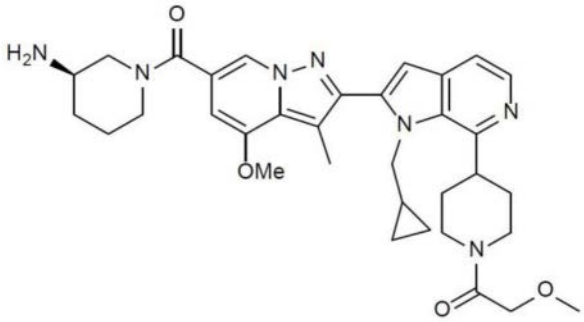
[3136] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

[3137] 

[3138] 将(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(25.4mg,0.127mmol)、HATU(48.3mg,0.127mmol),继之以DIPEA(0.037ml,0.212mmol)添加至中间体510D(45mg,0.085mmol)于DMF(1.0ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌16小时,用水(5ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到(R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,66%)。LC-MS m/z:714.3[M+H]$^+$。

[3139] 实施例510

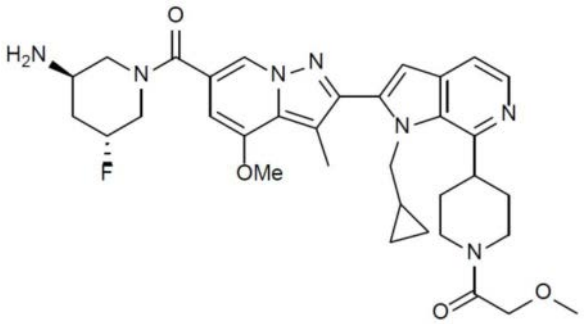
[3140] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

[3141] 

[3142] 在0℃下将TFA(0.043ml,0.560mmol)添加至中间体510E(40mg,0.056mmol)于二氯甲烷(5ml)中的搅拌溶液中。使反应混合物升温至室温且搅拌3小时,在真空中浓缩以获得粗化合物,使用制备型LC/MS通过以下条件纯化所述粗化合物:柱:Waters X型电桥C18,150×19mm,5μm粒子;移动相A:具有0.1%三氟乙酸的5:95乙腈:水;移动相B:具有0.1%三氟乙酸的95:5乙腈:水;梯度:在20% B下保持0分钟,经20分钟20-40% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20ml/分钟;柱温度:25℃。通过信号触发洗脱份收集。合并含有所需产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。接着将纯化材料用二氯化乙烯及甲醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理,且震荡最少2小时,过滤且使用离心蒸发干燥,得到(R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮。LC-MS m/z:614.3$[M+H]^+$。保留时间:1.188分钟(方法E)。

[3143] 实施例511

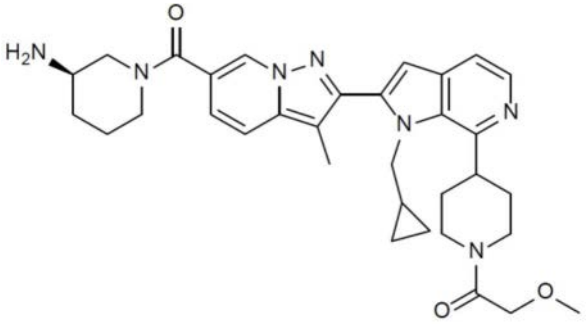
[3144] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

[3145] 

[3146] 遵循与实施例510的化合物类似的制备程序通过中间体510B与适当羧酸的酸胺偶合继之以与适当胺的酯水解及偶合来制备实施例511的化合物。LC-MS m/z$[M+H]^+$:632.3。HPLC保留时间:1.309分钟(方法E)。

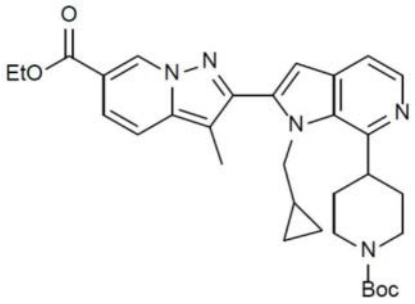
[3147] 实施例512

[3148] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

[3149] 

[3150] 中间体512A

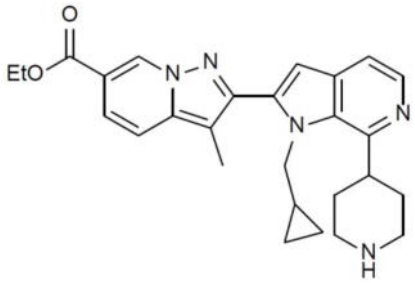
[3151] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3152] 

[3153] 通过遵循针对中间体386A所描绘的类似程序使用中间体44及8来制备中间体512A(480mg,45%)。LC-MS m/z:558.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:9.21(s,1H),8.18-8.12(m,1H),7.87(d,J=9.4Hz,1H),7.64(d,J=9.4Hz,1H),7.48(d,J=5.3Hz,1H),6.89(s,1H),4.62-4.52(m,2H),4.46-4.29(m,2H),4.21-4.01(m,2H),3.11-2.81(m,2H),2.38(s,3H),1.93-1.79(m,4H),1.59-1.50(m,1H),1.44(s,9H),1.39-1.34(m,3H),1.09-0.95(m,1H),0.32-0.21(m,2H),-0.11--0.18(m,2H)。

[3154] 中间体512B

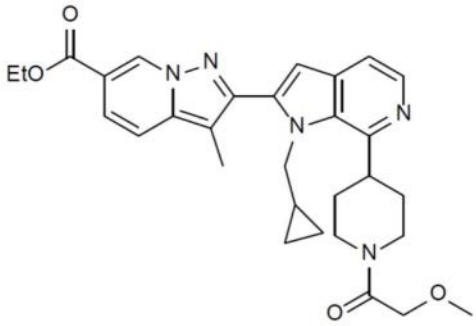
[3155] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3156] 

[3157] 以与中间体510B类似的方式制备中间体512B(320mg,81%)。LC-MS m/z:458.3[M+H]$^+$。

[3158] 中间体512C

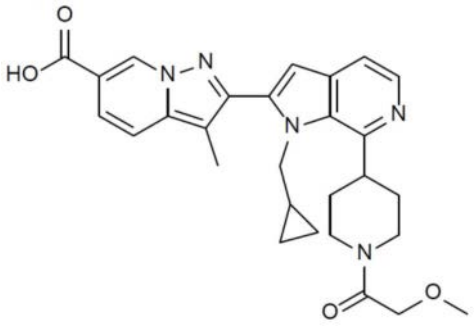
[3159] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3160] 

[3161] 以与中间体510C类似的方式制备中间体512C(130mg,0,75%)。LC-MS m/z:530.3 $[M+H]^+$。

[3162] 中间体512D

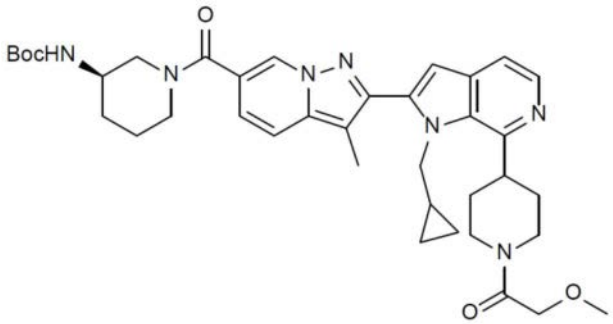
[3163] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3164] 

[3165] 以与中间体510D类似的方式制备中间体512D(90mg,68%)。LC-MS m/z:502.2 $[M+H]^+$

[3166] 中间体512E

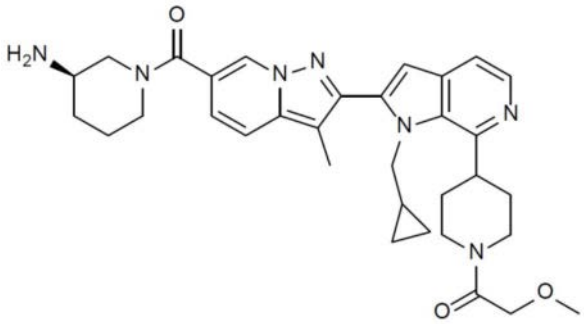
[3167] (R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(2-甲氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3168] 

[3169] 以与中间体510E类似的方式制备中间体512E(40mg,65%)。LC-MS m/z:684.3 $[M+H]^+$

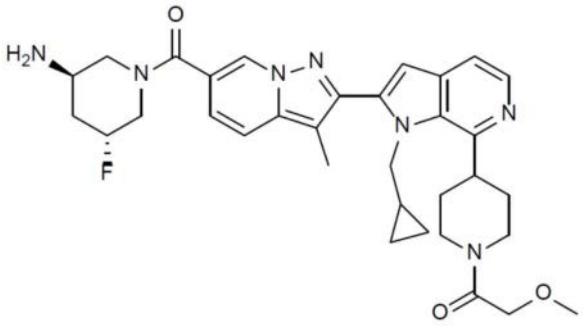
[3170] 实施例512

[3171] (R)-1-(4-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

[3172] 

[3173] 以与实施例510类似的方式制备。LC-MS m/z:584.3[M+H]$^+$1.128分钟(方法E)

[3174] 实施例513

[3175] 

[3176] 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)哌啶-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮

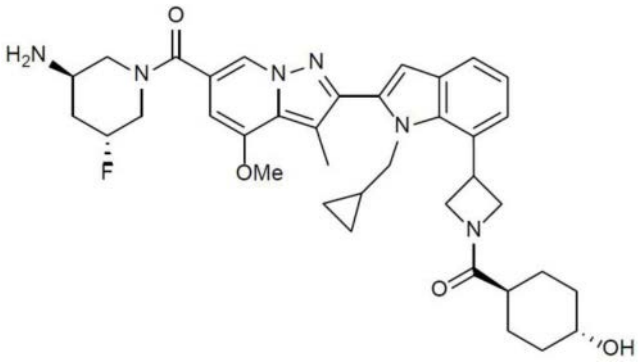
[3177] 遵循与实施例512的化合物类似的制备程序通过中间体512B与适当羧酸的酸胺偶合继之以与适当胺的酯水解及偶合来制备实施例513的化合物。

[3178] 分析资料:LC-MS m/z[M+H]+;HPLC保留时间(HPLC方法)

[3179] 分析资料:602.3,1.188分钟(方法E)

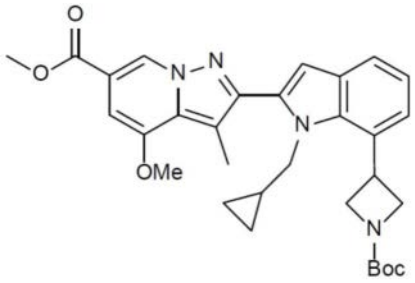
[3180] 实施例514

[3181] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[3182] 

[3183] 中间体514A

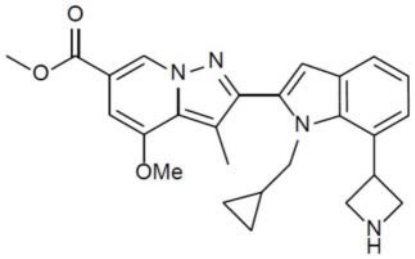
[3184] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3185] 

[3186] 将中间体1(3.20g,8.75mmol)添加至中间体49(1.2g,2.92mmol)及CuI(0.167g,0.875mmol)于DMF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌30小时,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将由此获得的粗化合物使用硅胶柱纯化,用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1.3g,82%)。LC-MS m/z:545.4[M+H]$^+$。

[3187] 中间体514B

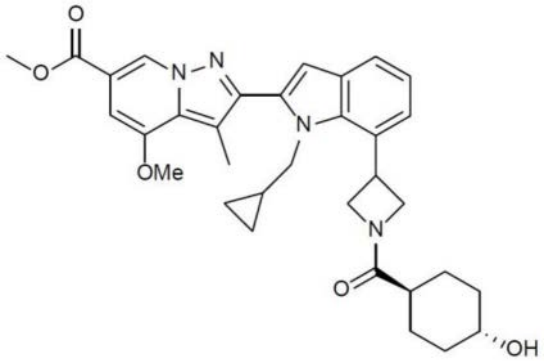
[3188] 2-(7-(氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3189] 

[3190] 将TFA(1.839ml,23.87mmol)添加至中间体514A(1.3g,2.387mmol)于二氯甲烷(20ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用水(10ml)及饱和碳酸氢钠溶液(10ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到2-(7-(氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1g,94%)。LC-MS m/z:445.4[M+H]$^+$。

[3191] 中间体514C

[3192] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

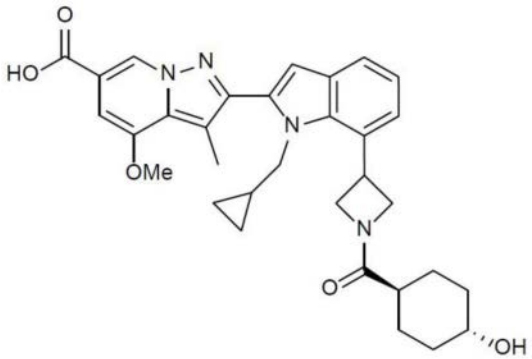
[3193] 

[3194] 将(1R,4R)-4-羟基环己烷-1-甲酸(63.2mg,0.439mmol)添加至中间体514B(150mg,0.337mmol)于DMF(3ml)中的搅拌溶液中,继之以HATU(192mg,0.506mmol)及DIPEA

(0.118ml,0.675mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将粗产物使用硅胶柱纯化,用0-5%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(110mg,57%)。LC-MS m/z:571.4[M+H]$^+$。

[3195] 中间体514D

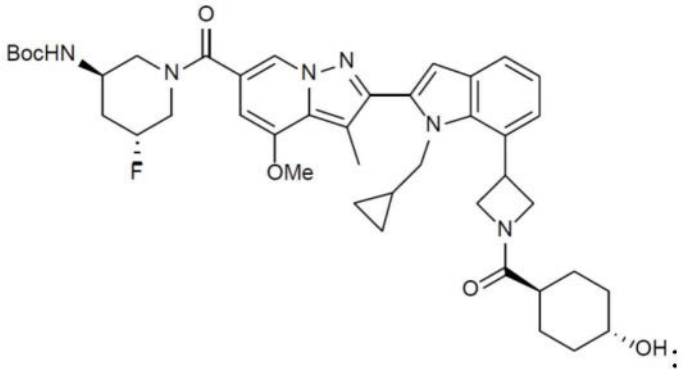
[3196] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3197] 

[3198] 将LiOH(25.2mg,1.051mmol)添加至中间体514C(120mg,0.210mmol)于THF(3ml)、水(0.5ml)及MeOH(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用水(5ml)及1N HCl(5ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(90mg,77%)。LC-MS m/z:557.4[M+H]$^+$。

[3199] 中间体514E

[3200] ((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

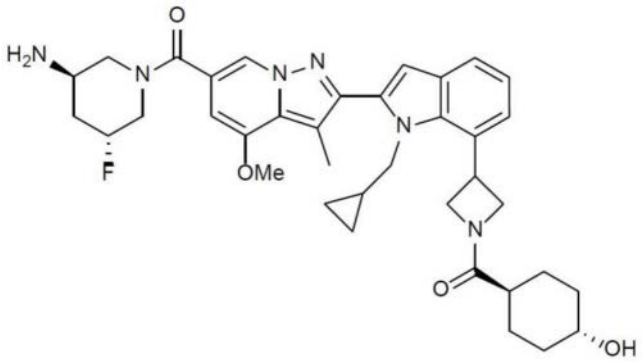
[3201] 

[3202] 将((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(21.17mg,0.097mmol)、HATU(46.1mg,0.121mmol),继之以DIPEA(0.042ml,0.243mmol)添加至中间体514D(45mg,0.081mmol)于DMF(0.5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用水(5ml)及1N HCl(5ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟

基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,65%)。LC-MS m/z:757.6[M+H]$^+$。

[3203] 实施例514

[3204] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

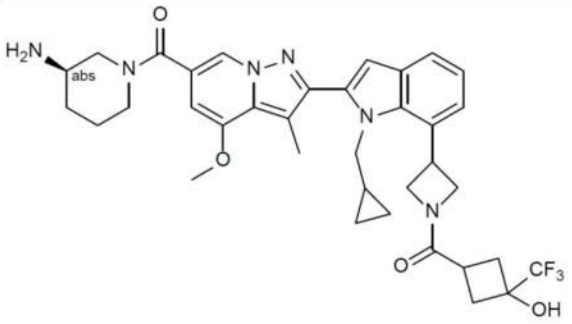
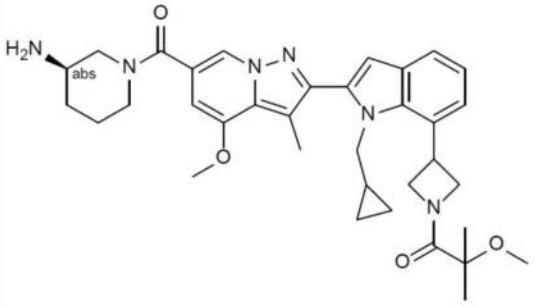
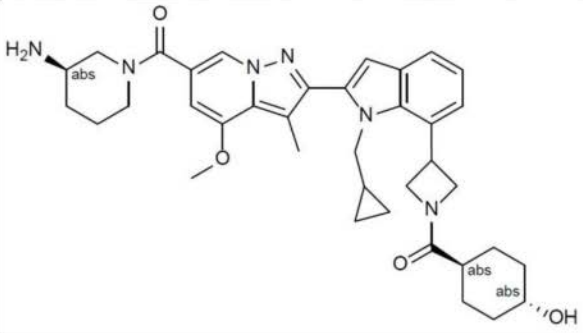
[3205] 

[3206] 将TFA(0.041ml,0.528mmol)添加至中间体514E(40mg,0.053mmol)于CH_2Cl_2(3.0ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌6小时,浓缩,且使用制备型LC/MS通过以下条件纯化粗物质:柱:Waters X型电桥C18,19×150mm,5μm粒子;移动相A:10mM乙酸铵;移动相B:乙腈;梯度:经25分钟12-48% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:15ml/分钟。合并含有所需产物的洗脱份且使用离心蒸发干燥。接着将纯化材料用DCM及甲醇的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理,且震荡最少2小时。所得混合物经过滤且使用离心蒸发干燥,得到((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(11.2mg,32%)。LC-MS m/z:657.4[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.537分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.36(s,1H),7.58-7.49(m,1H),7.37(d,J=7.3Hz,1H),7.16(t,J=7.6Hz,1H),6.76(s,1H),6.54(d,J=0.8Hz,1H),5.02-4.88(m,1H),4.74-4.68(m,1H),4.68-4.59(m,1H),4.54(br,d,J=3.0Hz,1H),4.41-4.31(m,5H),4.01(br,dd,J=6.1,9.4Hz,2H),3.97(s,3H),3.10-3.03(m,2H),2.48(s,3H),2.20(tt,J=3.4,11.6Hz,2H),1.89-1.80(m,3H),1.76-1.49(m,3H),1.43-1.30(m,2H),1.23-1.11(m,3H),0.83-0.72(m,1H),0.16(d,J=8.3Hz,2H),-0.16--0.34(m,2H)

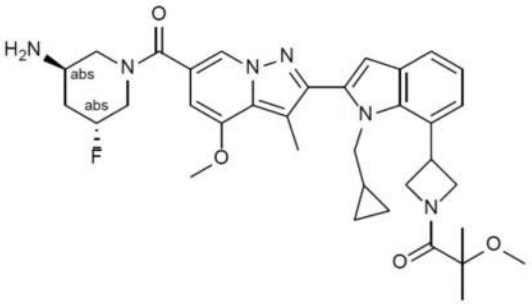
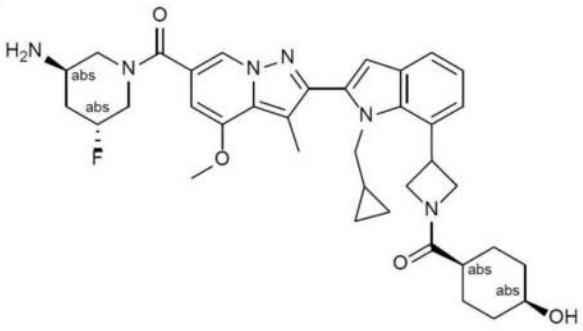
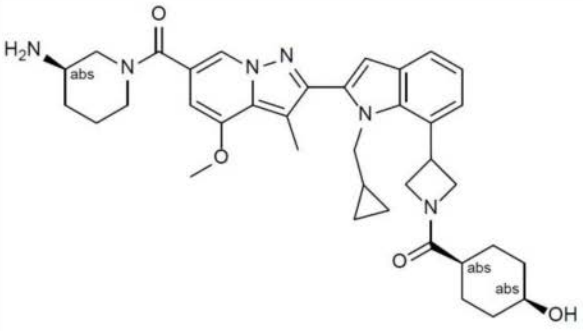
[3207] 遵循与实施例514的化合物类似的制备程序通过中间体514B与适当羧酸的酸胺偶合继之以与适当胺的酯水解及偶合来制备表51中的实施例515至529的化合物。

[3208] 表51

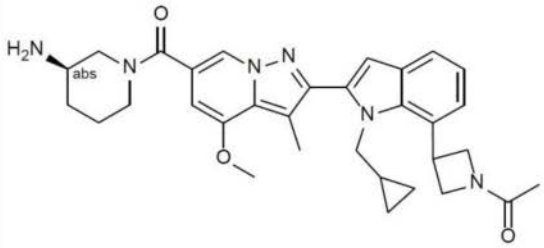
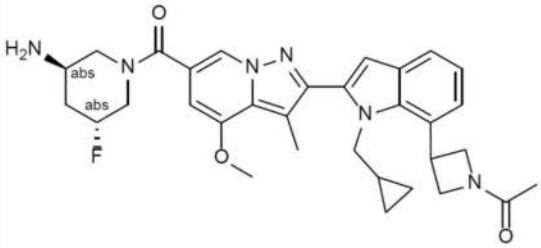
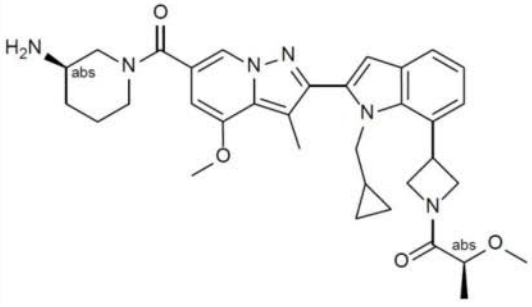
[3209]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z [M+H]+；HPLC保留时间(HPLC方法)
515	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料：679.3, 1.754分钟(方法E)
516	 (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮 分析资料：613.3, 1.733分钟(方法E)
517	

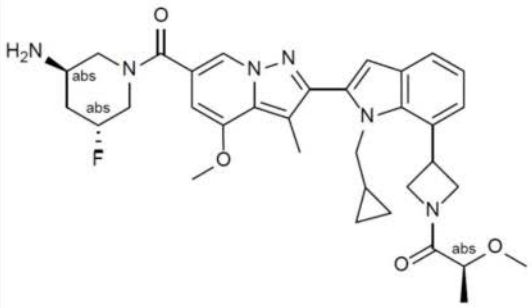
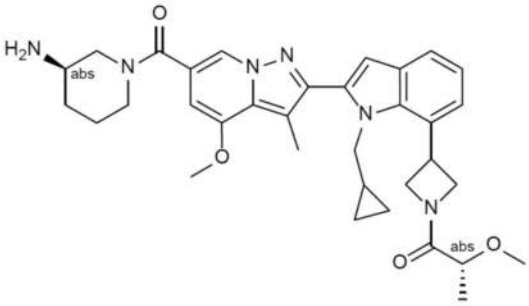
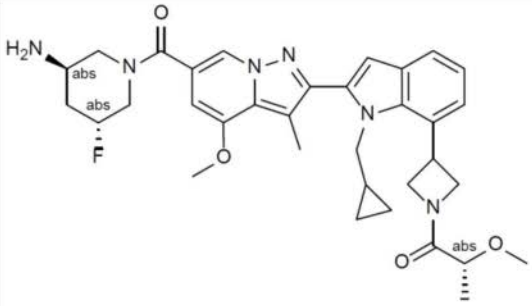
[3210]

	((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：639.4, 1.489分钟(方法E)
518	 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮 分析资料：631.3, 1.788分钟(方法E)
519	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：657.4, 1.630分钟(方法E)
520	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己

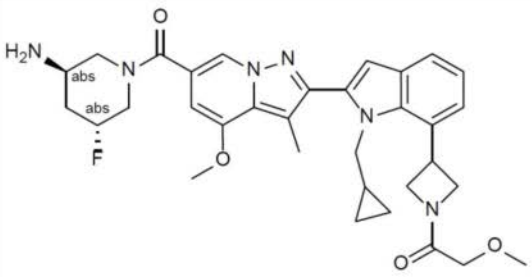
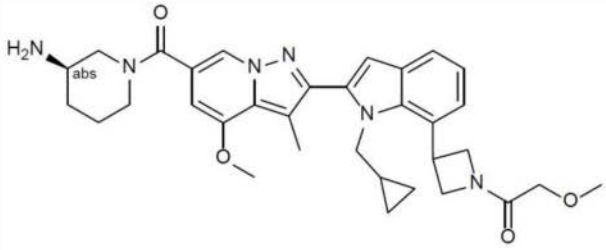
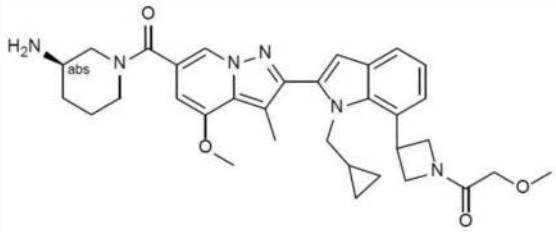
[3211]

	烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：639.4, 1.581分钟(方法E)
521	 (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮 分析资料：555.3, 1.506分钟(方法E)
522	 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮 分析资料：573.3, 1.593分钟(方法E)
523	 (S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料：599.3, 1.605分钟(方法E)

[3212]

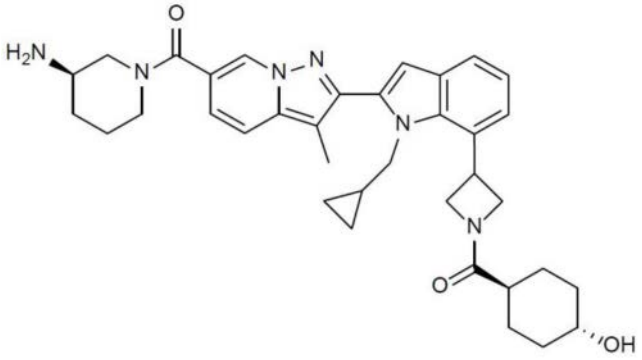
524	 (S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 617.3, 1.638分钟(方法E)
525	 (R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 599.3, 1.613分钟(方法E)
526	 (R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 617.3, 1.533分钟(方法F)

[3213]

527	 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 603.2, 1.597分钟(方法E)
528	 (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 585.3, 1.607分钟(方法E)
529	 (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料: 585.3, 1.540分钟(方法E)

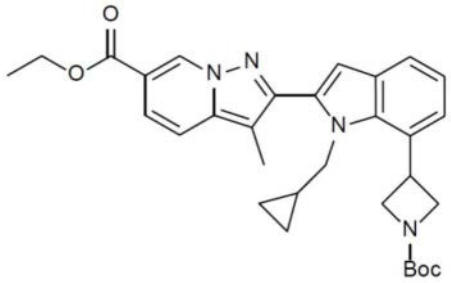
[3214] 实施例530

[3215] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[3216] 

[3217] 中间体530A

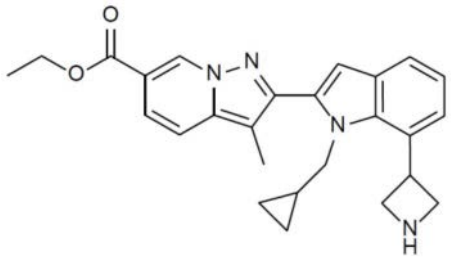
[3218] 2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3219] 

[3220] 将中间体8(3.83g,10.94mmol)及碘化铜(I)(0.208g,1.08mmol)添加至中间体49(1.5g,3.65mmol)于(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌30小时,用水(15ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将粗产物使用硅胶柱纯化,用20%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到2-(7-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(110mg,57%)。LC-MS m/z:529.3[M+H]$^+$:

[3221] 中间体530B

[3222] 2-(7-(氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

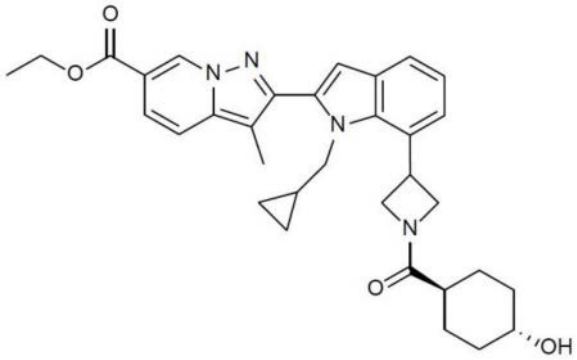
[3223] 

[3224] 将TFA(1.749ml,22.70mmol)添加至中间体530A(1.2g,2.270mmol)于二氯甲烷(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩,用水(10ml)稀释,用饱和$NaHCO_3$溶液(10ml)洗涤,且用二氯甲烷(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到2-(7-(氮杂环丁烷-3-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(粗1.0g)。LC-MS m/z:429.4[M+H]$^+$。

[3225] 中间体530C

[3226] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-

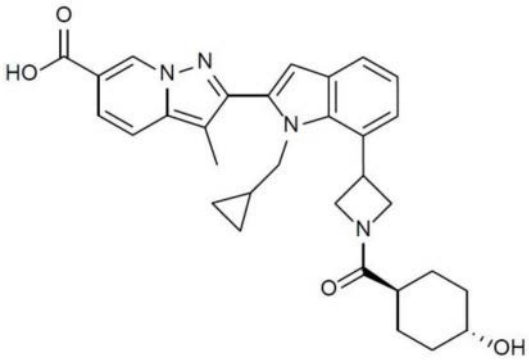
1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3227] 

[3228] 将(1R,4R)-4-羟基环己烷-1-甲酸(87mg,0.607mmol)、HATU(266mg,0.700mmol),继之以DIPEA(0.245ml,1.400mmol)添加至中间体530B(200mg,0.467mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,用水(5ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将由此获得的粗产物使用硅胶柱纯化,用2%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(130mg,50%)。C-MS m/z:555.4[M+H]$^+$。

[3229] 中间体530D

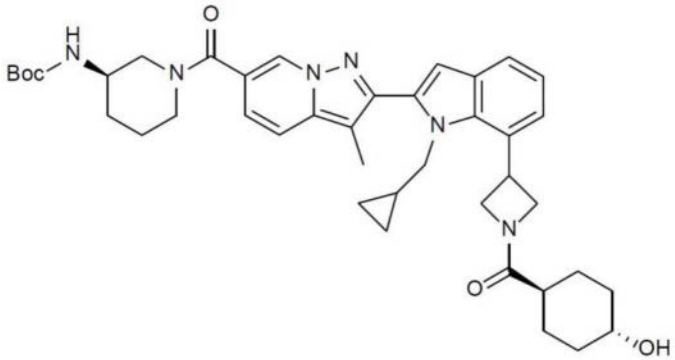
[3230] 2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3231] 

[3232] 将LiOH(17.27mg,0.721mmol)添加至中间体530C(80mg,0.144mmol)于THF(3ml)、甲醇(1ml)及水(0.5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用水(5ml)及1N HCl(5ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(粗,80mg)。LC-MS m/z:527.3[M+H]$^+$。

[3233] 中间体530E

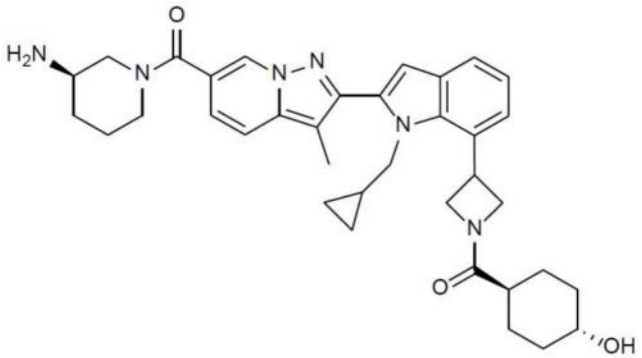
[3234] ((R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3235] 

[3236] 将(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(18.25mg,0.091mmol)、HATU(57.8mg,0.152mmol)、DIPEA(0.040ml,0.228mmol)添加至中间体530D(40mg,0.076mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3小时,用水(5ml)及1N HCl(5ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×10ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,得到((R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,74%)。LC-MS m/z:709.6[M+H]$^+$。

[3237] 实施例530

[3238] ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[3239] 

[3240] 将TFA(0.043ml,0.564mmol)添加至中间体530E(40mg,0.056mmol)于DCM(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌16小时,在真空中浓缩以获得粗化合物,使用制备型LC/MS通过以下条件纯化所述粗化合物:柱:Waters X型电桥C18,150×19mm,5μm粒子;移动相A:具有0.1%三氟乙酸的5:95乙腈:水;移动相B:具有0.1%三氟乙酸的95:5乙腈:水;梯度:在15% B下保持0分钟,经20分钟15-30% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20ml/分钟;柱温度:25℃。通过信号触发洗脱份收集。合并含有所需产物的洗脱份且使用离心蒸发干燥。接着将纯化材料用二氯化乙烯及甲醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理,且震荡最少2小时。所得混合物经过滤且使用离心蒸发干燥,得到((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,4R)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(6.9mg,11%)。LC-MS m/z:609.3[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.411分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.86(s,1H),7.99(br,s,2H),7.81(dd,J=0.7,9.0Hz,1H),7.57(d,J=7.8Hz,1H),7.38(d,J=7.6Hz,1H),7.28(dd,J=1.5,9.0Hz,1H),7.17(t,J=7.6Hz,1H),7.16-6.98(m,1H),6.83(s,1H),4.75-4.61(m,2H),

4.58-4.52(m,1H),4.47-4.31(m,4H),4.02(br,s,2H),3.82-3.74(m,1H),3.29-3.19(m,3H),2.39(s,3H),2.24-2.16(m,1H),2.06-1.95(m,1H),1.90-1.55(m,7H),1.43-1.29(m,2H),1.23-1.06(m,2H),0.84-0.74(m,1H),0.17(br,d,J＝8.1Hz,2H),0.16-0.32(m,2H)。

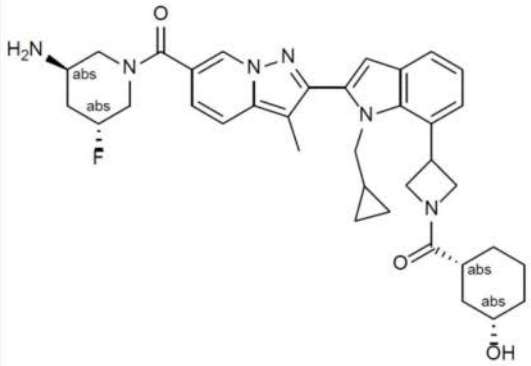
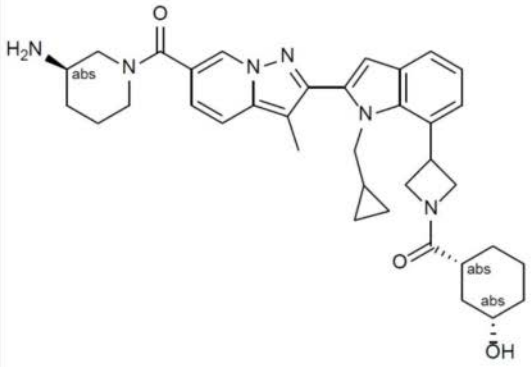
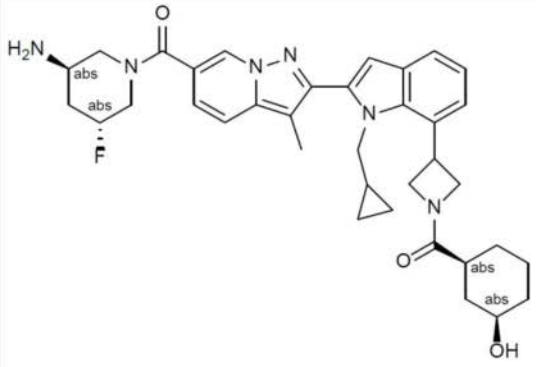
[3241] 遵循与实施例530的化合物类似的制备程序通过中间体530B与适当羧酸的酸胺偶合继之以与适当胺的酯水解及偶合来制备表52中的实施例531至549的化合物。

[3242] 表52

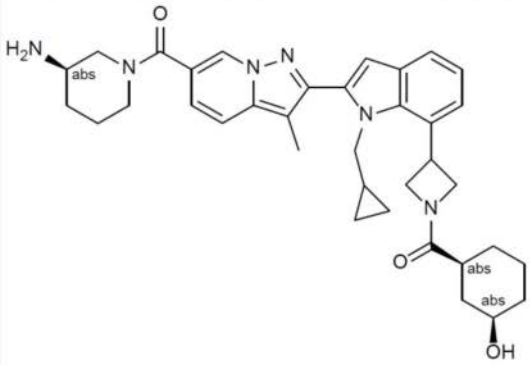
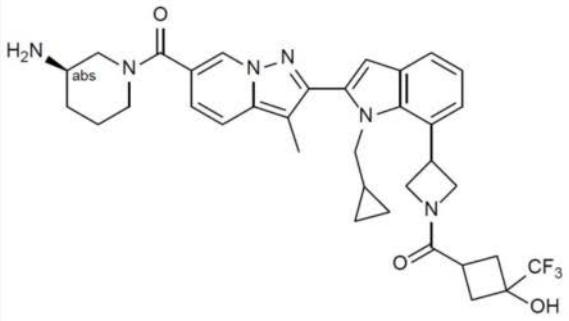
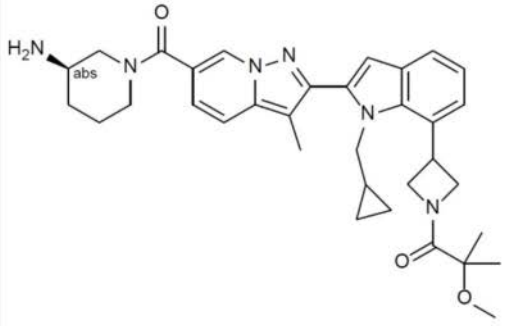
[3243]

实施例	结构 名称

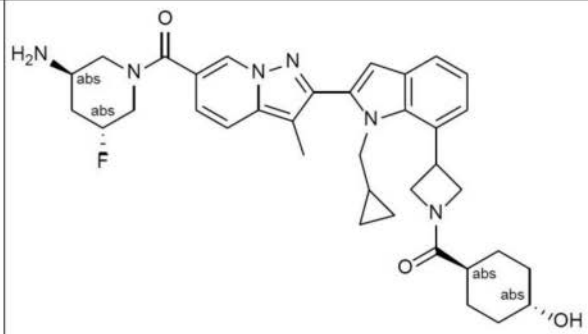
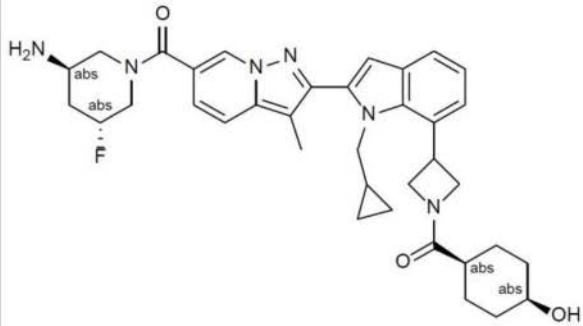
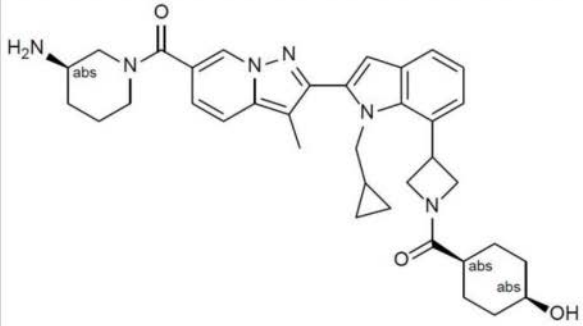
[3244]

	分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
531	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：627.3, 1.510分钟(方法E)
532	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1R,3S)-3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：609.3, 1.446分钟(方法E)
533	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-

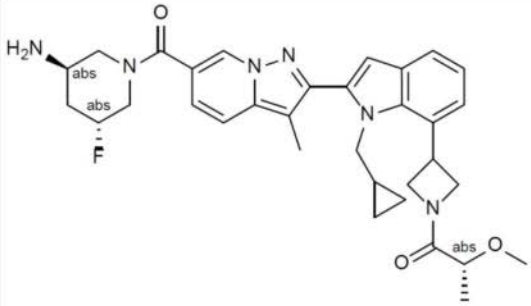
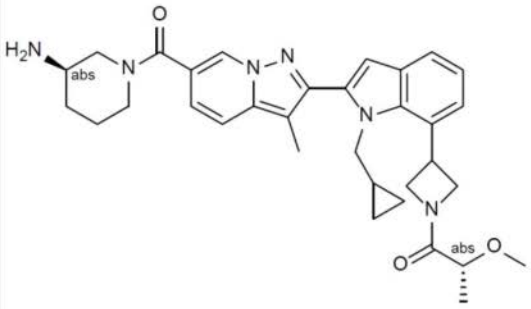
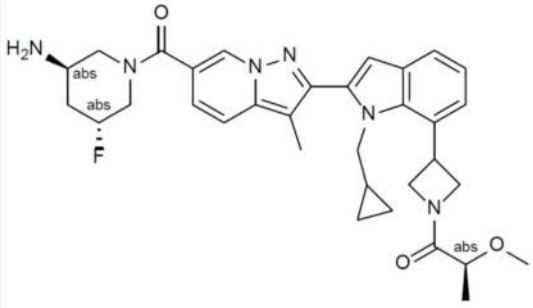
[3245]

	3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：627.3, 1.499分钟(方法E)
534	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1S,3R)-3-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：609.3, 1.446分钟(方法E)
535	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(3-羟基-3-(三氟甲基)环丁烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料：649.3, 1.656分钟(方法E)
536	 (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-

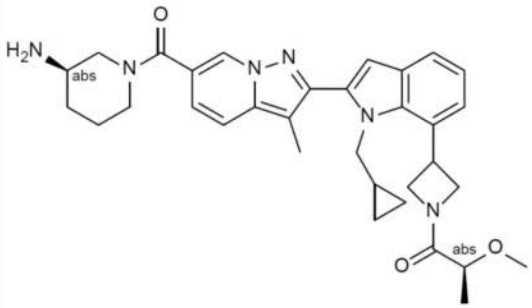
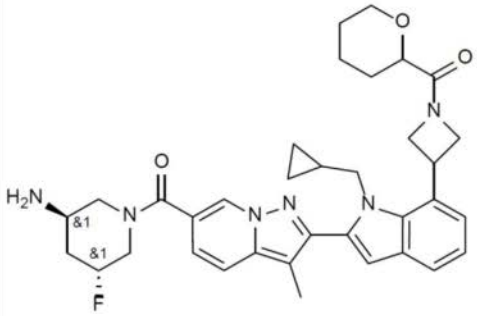
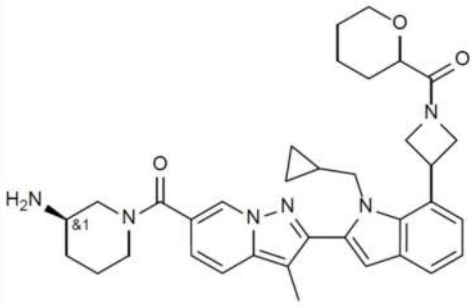
[3246]

	基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮 分析资料：583.3， 1.616分钟(方法E)
537	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1r,4r)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：627.3, 1.458分钟(方法E)
538	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：627.3, 1.498分钟(方法E)
539	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-((1s,4s)-4-羟基环己

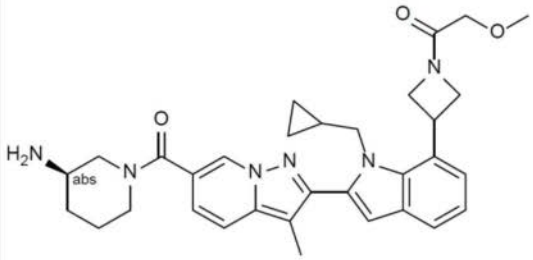
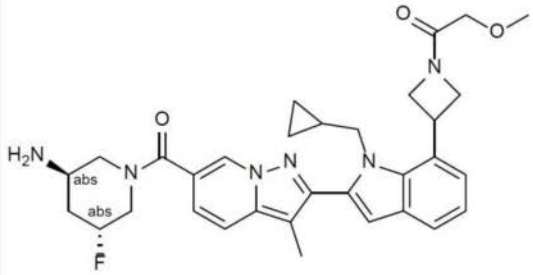
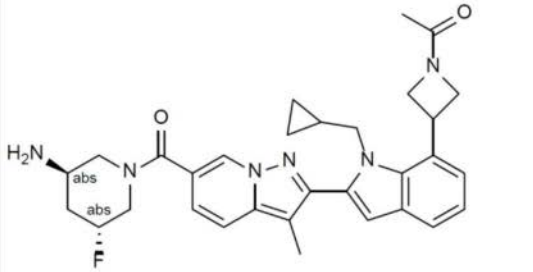
[3247]

	烷-1-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料：609.3, 1.440分钟(方法E)
540	 (R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料：587.2, 1.488分钟(方法E)
541	 (R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料：569.3, 1.443分钟(方法E)
542	 (S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-

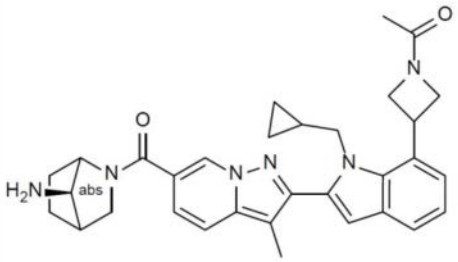
[3248]

	基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 587.3, 1.486分钟(方法E)
543	 (S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基丙-1-酮 分析资料: 569.3, 1.441分钟(方法E)
544	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 613.3, 1.653分钟(方法E)
545	 ((R)-3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(非对映异构体的混合物)

[3249]

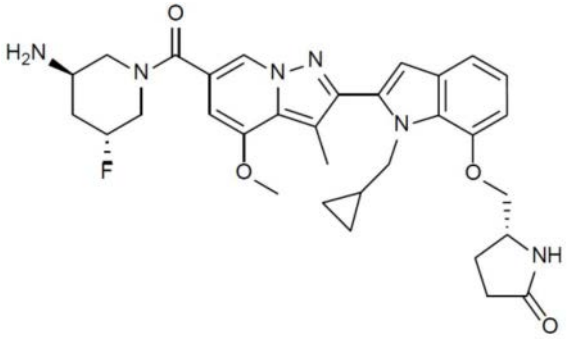
	分析资料：595.3, 1.732分钟(方法E)
546	 (R)-1-(3-(2-(6-(3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料：555.4, 6.864分钟(方法D)
547	 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮 分析资料：573.2, 6.996分钟(方法C)
548	 1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮 分析资料：544.2, 7.161分钟(方法D)

[3250]

549	 1-(3-(2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮 分析资料: 537.4 ,6.854分钟(方法D)

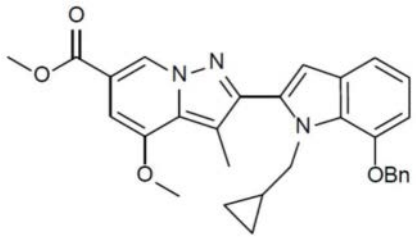
[3251] 实施例550

[3252] (R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3253] 

[3254] 中间体550A

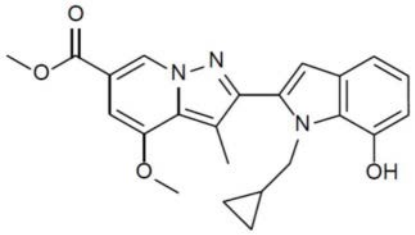
[3255] 2-(7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3256] 

[3257] 将中间体50(1.9g,5.24mmol)添加至中间体1(2.28g,5.24mmol)及碘化铜(I)(0.263g,1.380mmol)于DMF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至80℃持续48小时,用水(100ml)淬灭且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减小的真空下浓缩以获得粗产物,其使用硅胶柱(10-20%的乙酸乙酯/己烷)纯化以得到2-(7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(500mg,37%)。LC-MS m/z:496.2$[M+H]^+$

[3258] 中间体550B

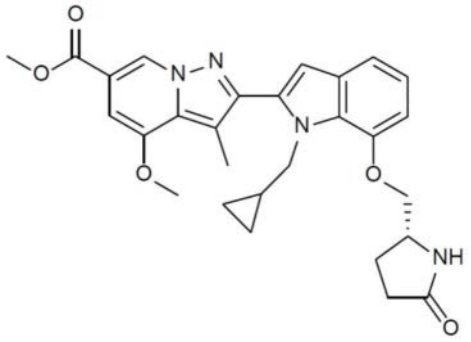
[3259] 2-(1-(环丙基甲基)-7-羟基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3260] 

[3261] 用氮气对中间体550A (500mg,1.009mmol)于乙酸乙酯(3ml)中的溶液脱气5分钟,随后添加Pd/C(107mg,0.101mmol)。将反应混合物在H_2氛围下搅拌4小时,经由硅藻土床过滤,且用甲醇洗涤。在减压下浓缩合并的滤液,得到粗2-(1-(环丙基甲基)-7-羟基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(350mg,86%)LC-MS m/z:406.3$[M+H]^+$。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm:9.77(s,1H),8.85(s,1H),7.05(d,J=7.6Hz,1H),6.90-6.81(m,2H),6.67(s,1H),6.60(d,J=7.2Hz,1H),4.56(br,d,J=6.4Hz,2H),4.09-3.94(m,3H),3.90(s,3H),3.32-3.17(m,3H),1.02(br,s,1H),0.26-0.12(m,2H),0.05-0.01(m,2H)

[3262] 中间体550C

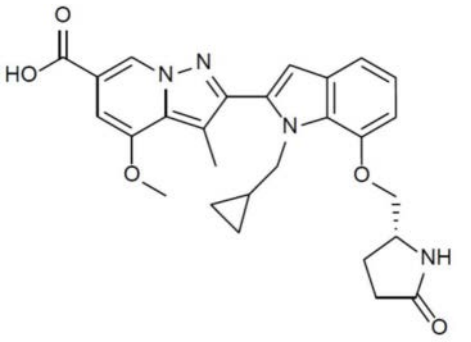
[3263] 吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸酯AR NO-A2C37-163

[3264] 

[3265] 将碳酸铯(241mg,0.740mmol)、碘化四丁铵(27.3mg,0.074mmol)及4-甲基苯磺酸(R)-(5-氧代吡咯烷-2-基)甲酯(66.4mg,0.247mmol)添加至中间体550B(100mg,0.247mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物加热至60℃持续16小时,用水(100ml)淬灭,且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到(R)-2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(105mg,85%)。LC-MS m/z:503.4$[M+H]^+$。

[3266] 中间体550D

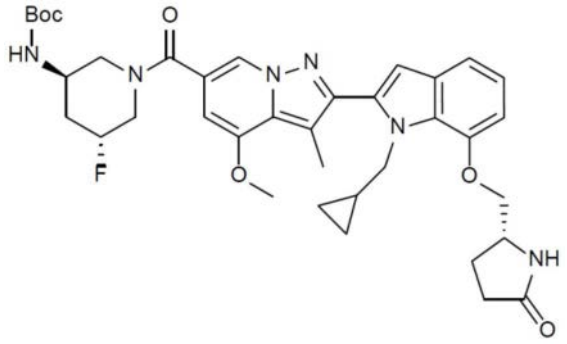
[3267] (R)-2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3268] 

[3269] 将LiOH(4.76mg,0.199mmol)添加至中间体550C(100mg,0.199mmol)于THF(1ml)、甲醇(1.0ml)及水(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌16小时,在减压下浓缩,接着用1N HCl酸化,且由此获得的固体经由布赫纳漏斗过滤且在减压下干燥以得到(R)-2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(90mg,93%)。LC-MS m/z:489.3[M+H]$^+$

[3270] 中间体550E

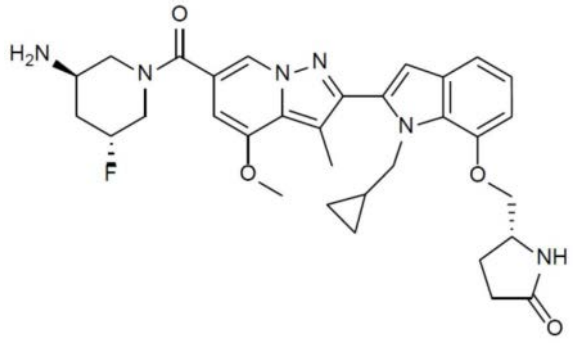
[3271] ((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3272] 

[3273] 将((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(22.34mg,0.102mmol)、DIPEA(0.054ml,0.307mmol)、HATU(58.4mg,0.154mmol)添加至中间体550D(50mg,0.102mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,用水(50ml)淬灭,且用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,71%)。LC-MS m/z:689.3[M+H]$^+$。

[3274] 实施例550

[3275] (R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3276] 

[3277] 在0℃下将TFA(0.087mmol)添加至((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-(((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.087mmol)于DCM(1ml)中的搅拌溶液中。使反应混合物升温至室温且搅拌3小时,在真空中浓缩以得到粗化合物,使用制备型HPLC纯化所述粗化合物以得到(R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲

基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(11.2mg,19%)。LC-MS m/z:589.2[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.498分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.36(s,1H),7.87(s,1H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),6.67(s,1H),6.54(s,1H),5.05-4.86(m,1H),4.52(br,dd,J=3.1,7.0Hz,2H),4.15-4.00(m,4H),3.98(s,3H),3.09-3.01(m,3H),2.47(s,3H),2.31-2.14(m,4H),2.07-1.99(m,1H),1.68-1.49(m,1H),1.07-0.98(m,1H),0.22-0.13(m,2H),-0.05(q,J=4.8Hz,2H)。

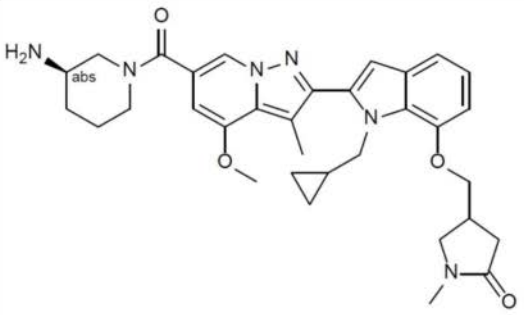
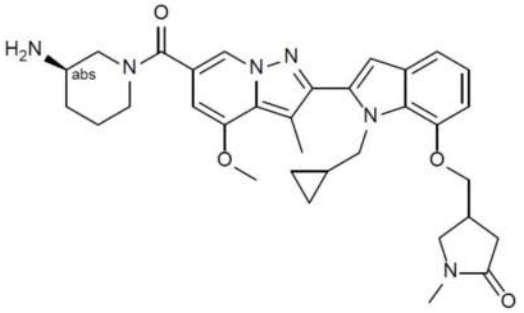
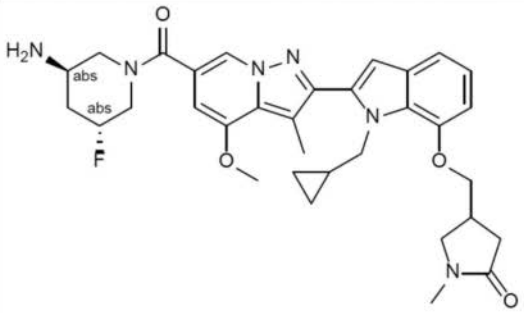
[3278] 遵循与实施例550的化合物类似的制备程序通过中间体550B与适当甲苯磺酸酯的置换反应继之以与适当胺的酯水解及偶合来制备表53中的实施例551至565的化合物。

[3279] 表53

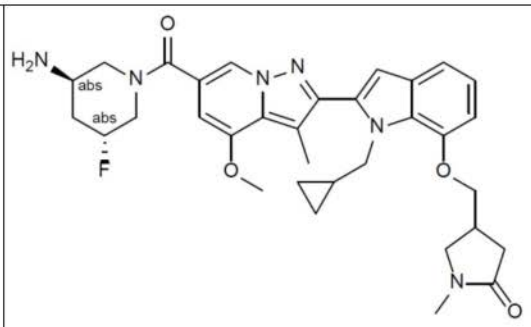
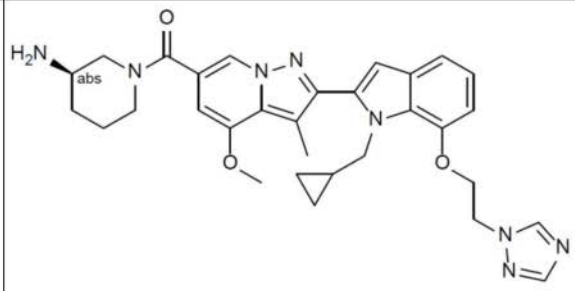
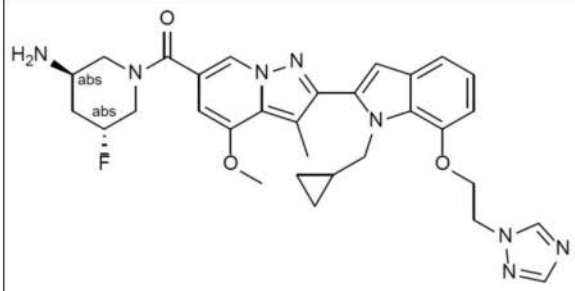
[3280]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]+; HPLC保留时间(HPLC方法)

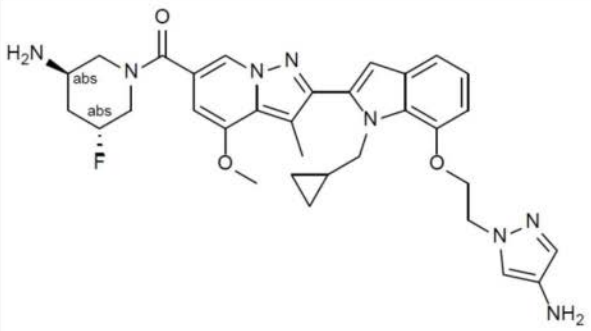
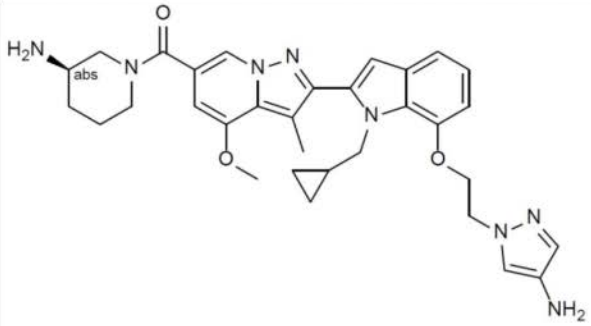
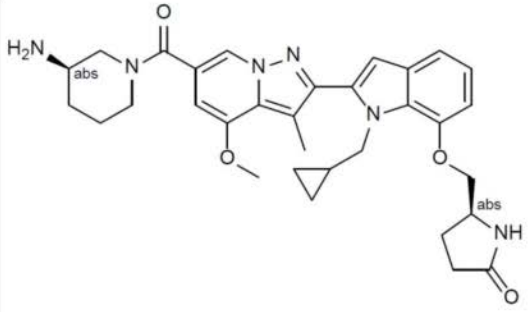
[3281]

551	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 585.3, 1.624分钟(方法E)
552	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 585.3, 1.629分钟(方法E)
553	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 603.3, 1.645分钟(方法E)

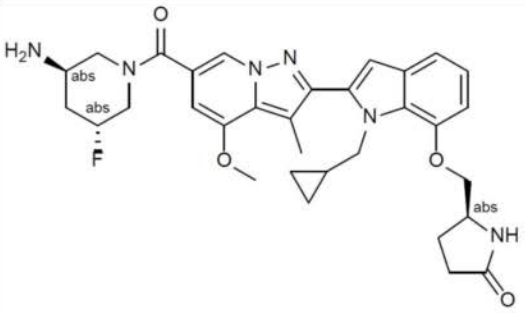
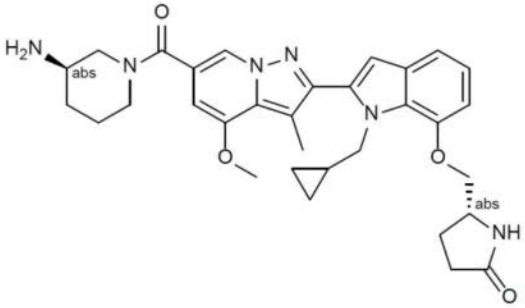
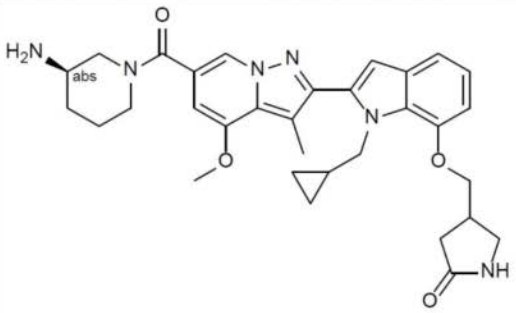
[3282]

554	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 603.3, 1.640分钟(方法E)
555	 (R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 569.2, 1.482分钟(方法E)
556	 (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 587.3, 1.629分钟(方法E)

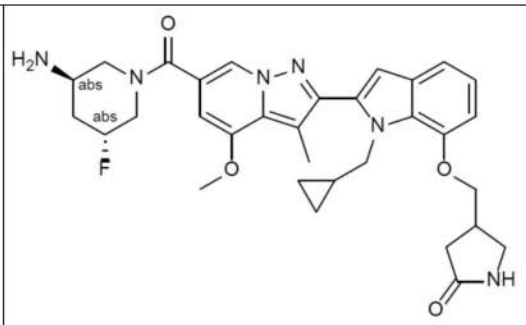
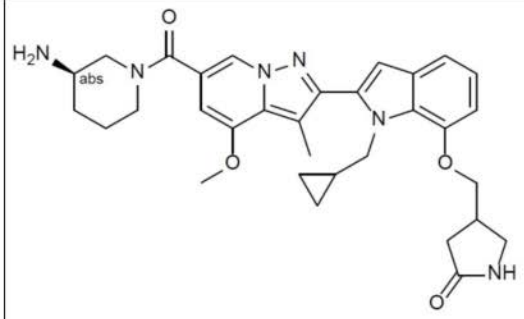
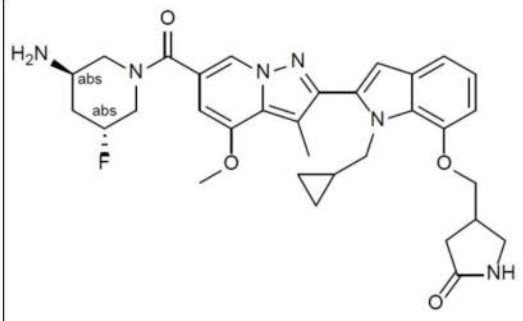
[3283]

557	 (2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 601.2, 1.558分钟 (方法E)
558	 (R)-(2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 583.2, 1.264分钟 (方法E)
559	 (S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3284]

	分析资料：571.3, 1.470分钟(方法E)
560	 (S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料：589.2, 1.489分钟 (方法E)
561	 (R)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料：571.2, 1.465分钟(方法E)
562	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)分析资料：571.2, 1.471分钟(方法E)

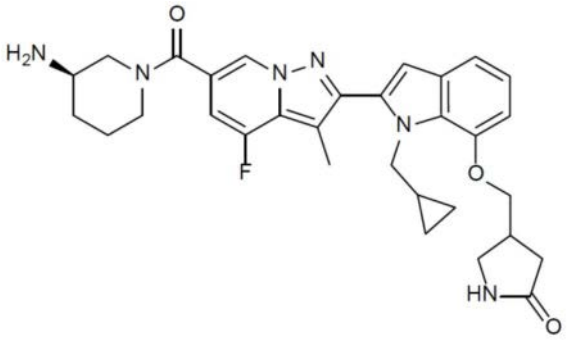
[3285]

563	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 589.3, 1.492分钟(方法E)
564	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 571.2, 1.476分钟 (方法E)
565	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 589.3, 1.484分钟(方法E)

[3286] 实施例566

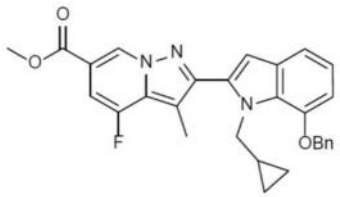
[3287] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-

1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)

[3288] 

[3289] 中间体566A

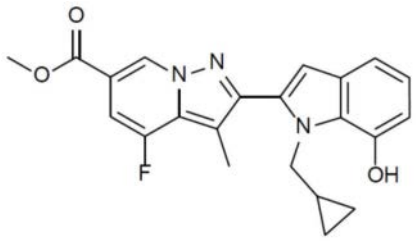
[3290] 2-(7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3291] 

[3292] 遵循与中间体530A类似的制备程序来制备呈胶质液体状的中间体566A(0.7g,26%)。LC-MS m/z:484.3[M+H]$^+$

[3293] 中间体566B

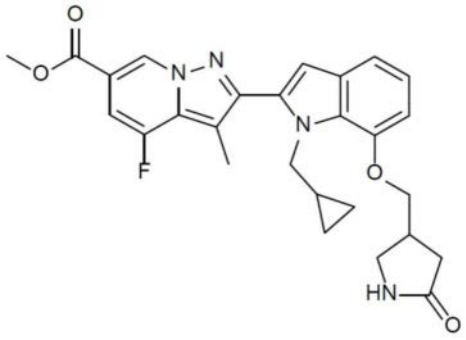
[3294] 2-(1-(环丙基甲基)-7-羟基-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3295] 

[3296] 遵循与中间体530B类似的制备程序来制备中间体566B(0.31g,85%)。LC-MS m/z:394.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:9.13(d,J=1.0Hz,1H),7.38(d,J=11.5Hz,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.87(t,J=7.8Hz,1H),6.75(s,1H),6.62(d,J=7.5Hz,1H),4.61(d,J=6.5Hz,2H),3.91(s,3H),2.49-2.47(m,3H),1.05 -1.02(m,1H),0.28-0.14(m,2H),0.10-0.03(m,2H)。

[3297] 中间体566C

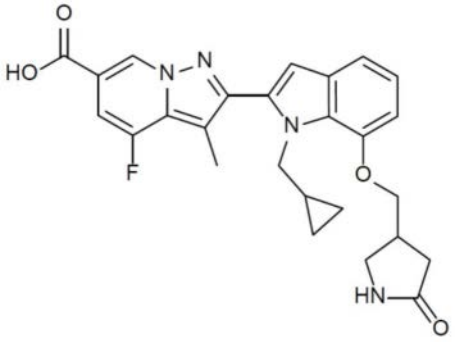
[3298] 2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3299] 

[3300] 将碳酸铯(0.124g,0.381mmol)及4-甲基苯磺酸(5-氧代吡咯烷-3-基)甲酯(0.068g,0.254mmol)添加至中间体566B(0.1g,0.254mmol)于DMF(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,用水稀释,且所获得的固体经过滤且在减压下干燥以得到呈棕色固体状的粗2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.12g,96%)。LC-MS m/z:491.3[M+H]$^+$。

[3301] 中间体566D

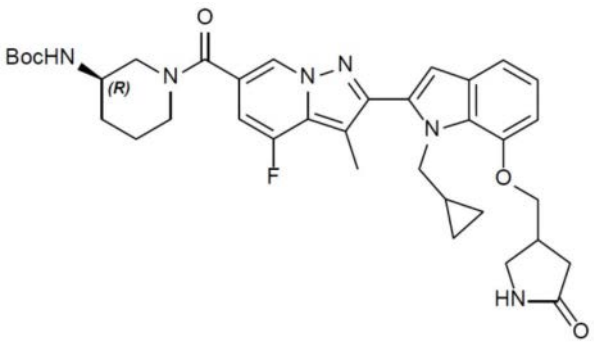
[3302] 2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3303] 

[3304] 将LiOH(0.029g,1.223mmol)添加至中间体566C(0.12g,0.245mmol)于乙醇(1ml)、THF(1ml)及水(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌2小时,浓缩,且使用1.5N HCl溶液中和所获得的残余物。由此获得的固体经过滤且在高真空下干燥,得到呈白色固体状的2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(0.11g,94%)。LC-MS m/z:477.3[M+H]$^+$

[3305] 中间体566E

[3306] ((3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3307] 

[3308] 遵循与中间体530E类似的制备程序来制备中间体566E(0.07g,84%)。LC-MS m/z:659.5[M+H]$^+$

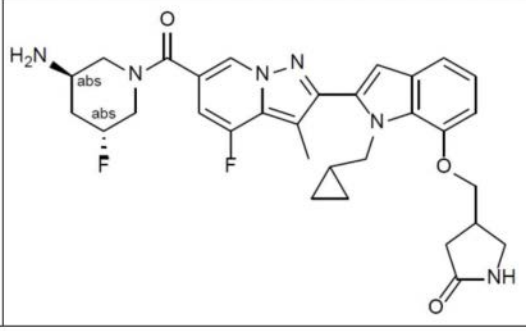
[3309] 实施例566

[3310] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮。(异构体1)LC-MS m/z:559.2[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.52分钟(方法E);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.78(s,1H),8.13(br.s,1H),7.62(s,1H),7.26-7.12(m,3H),7.00(t,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),6.75(s,1H),4.52(d,J=6.8Hz,2H),4.17(d,J=6.3Hz,2H),4.10-4.00(m,1H),3.54-3.49(m,1H),3.25-3.10(m,3H),3.03-2.94(m,1H),2.53-2.50(m,1H),2.46(s,3H),2.44-2.38(m,2H),2.19(dd,J=7.3,16.8Hz,1H),2.06-1.97(m,2H),1.84-1.72(m,1H),1.69-1.51(m,1H),1.07-0.95(m,1H),0.27-0.13(m,2H),0.00--0.07(m,2H)。

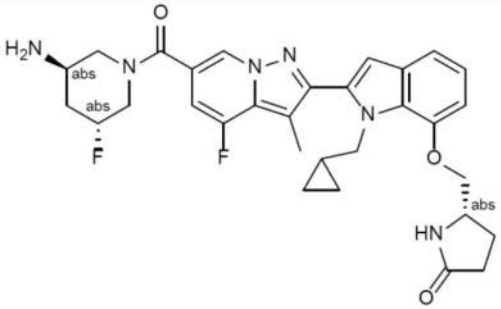
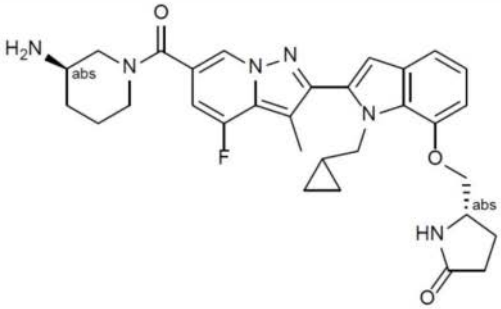
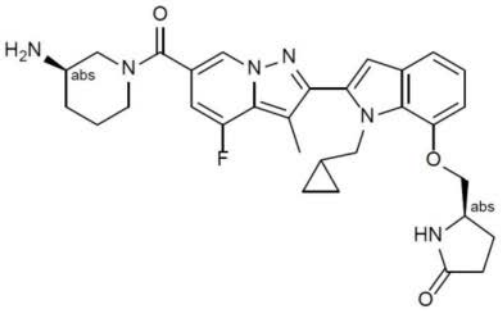
[3311] 遵循与实施例566的化合物类似的制备程序通过中间体566B与适当甲苯磺酸酯的置换反应继之以与适当胺的酯水解及偶合来制备表54中的实施例567至572的化合物

[3312] 表54

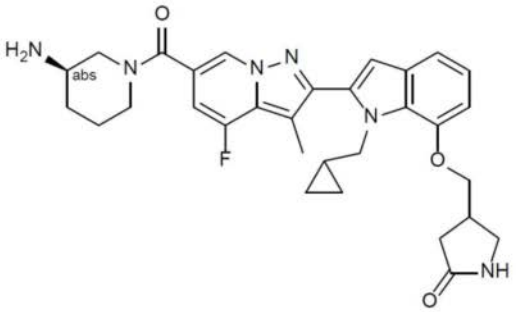
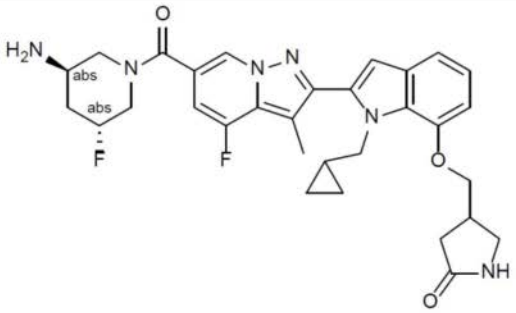
[3313]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]$^+$; HPLC保留时间(HPLC方法)
567	

[3314]

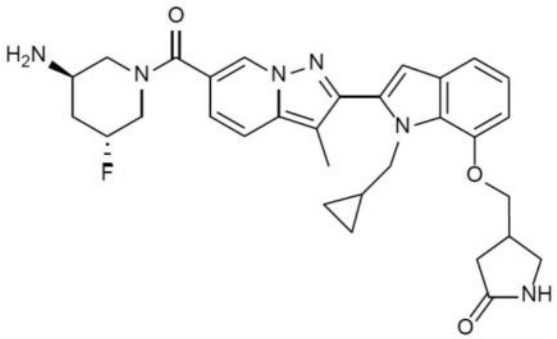
	4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 577.3; 1.493分钟(方法E)
568	 (S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 577.2; 1.650分钟(方法E)
569	 (S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 559.2; 1.588分钟(方法E)
570	 (R)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-

[3315]

	a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料：559.2, 1.588分钟(方法E)
571	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料：559.2, 1.52分钟(方法E)
572	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-氟-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料：577.2, 1.58分钟(方法E)

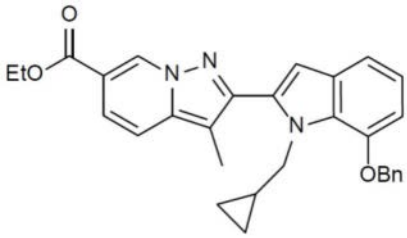
[3316] 实施例573

[3317] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)

[3318] 

[3319] 中间体573A

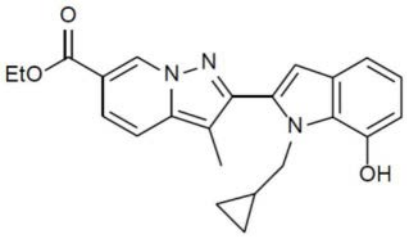
[3320] 2-(7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3321] 

[3322] 遵循与中间体550A类似的制备程序来制备中间体573A(850mg,32%)。LC-MS m/z:480.2[M+H]$^+$

[3323] 中间体573B

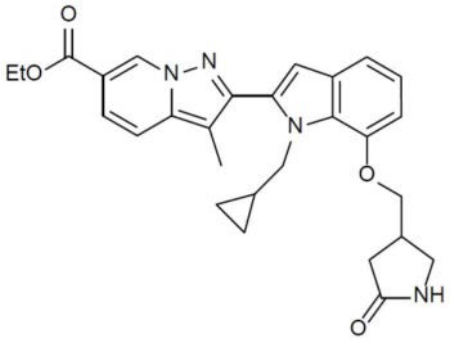
[3324] 2-(1-(环丙基甲基)-7-羟基-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3325] 

[3326] 遵循与中间体550B类似的制备程序来制备中间体573B(450mg,65%)。LC-MS m/z:390.4[M+H]$^+$

[3327] 中间体573C

[3328] 2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

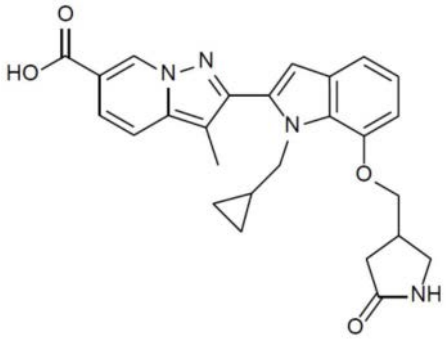
[3329] 

[3330] 将碳酸铯(251mg,0.770mmol)及碘化四丁铵(28.5mg,0.077mmol)及4-甲基苯磺酸(5-氧代吡咯烷-3-基)甲酯(69.2mg,0.257mmol)添加至573B(100mg,0.257mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在60℃下加热16小时,用水(100ml)淬灭,且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(110mg,88%)。LC-MS m/z:487.3[M+H]$^+$

[3331] 中间体573D

[3332] 2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基

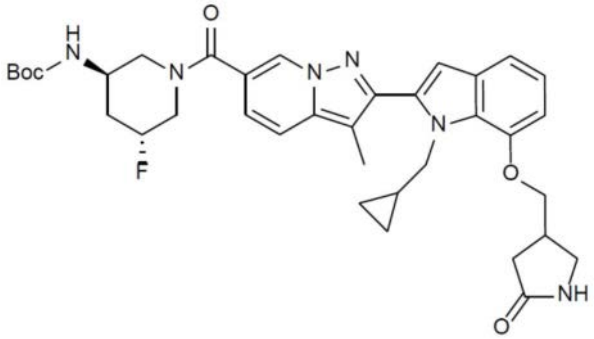
吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3333] 

[3334] 将LiOH(5.91mg,0.247mmol)添加至中间体573D(120mg,0.247mmol)于THF(1ml)、甲醇(1ml)及水(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌16小时,在减压下浓缩以得到粗盐,用1N HCl酸化此粗盐。所获得的固体经由布赫纳漏斗过滤且在真空中干燥,得到2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(100mg,88%)。LC-MS m/z:459.2[M+H]$^+$

[3335] 中间体573E

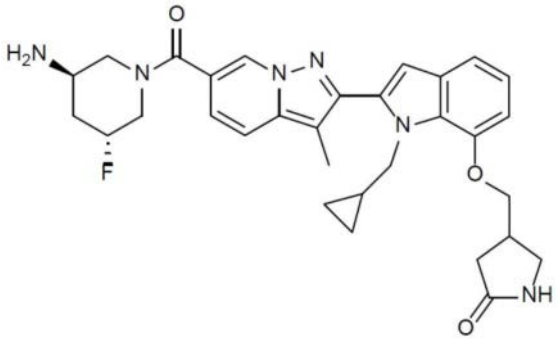
[3336] ((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3337] 

[3338] 将((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(23.80mg,0.109mmol)、DIPEA(0.057ml,0.327mmol)及HATU(62.2mg,0.164mmol)添加至中间体573D(50mg,0.109mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌3小时,用水(50ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,84%)。LC-MS m/z:659.3[M+H]$^+$。

[3339] 实施例573

[3340] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)

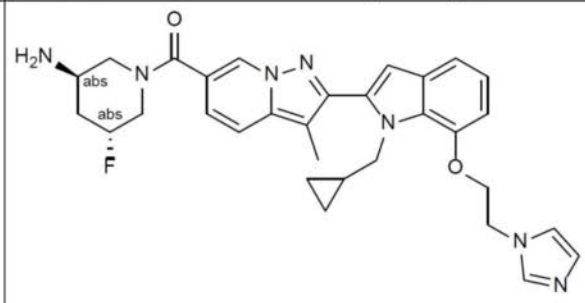
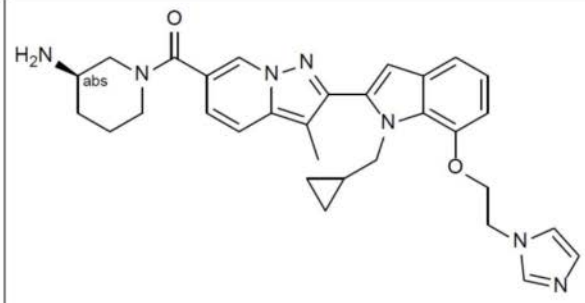
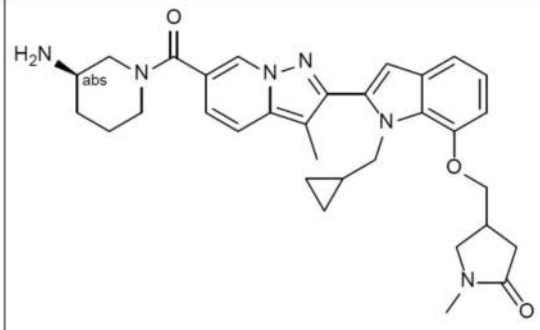
[3341] 

[3342] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)(21.7mg,42%)。LC-MS m/z:559.2[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.384分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm:8.75(s,1H),7.79(d,J=9.0Hz,1H),7.62(s,1H),7.23-7.17(m,2H),6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),6.73(s,1H),5.03-4.98(m,1H),4.60(d,J=8.0Hz,2H),4.16(d,J=4.0Hz,2H),3.50(br,d,J=6.4Hz,1H),3.23-2.94(m,5H),2.44-2.39(m,1H),2.37(s,3H),2.23-2.11(m,2H),1.60-1.42(m,1H),1.07-0.97(m,1H),0.22-0.14(m,2H),0.00--0.06(m,2H)。

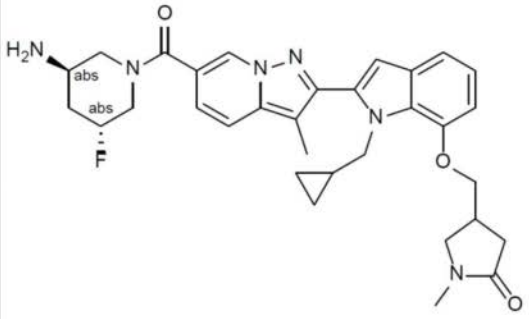
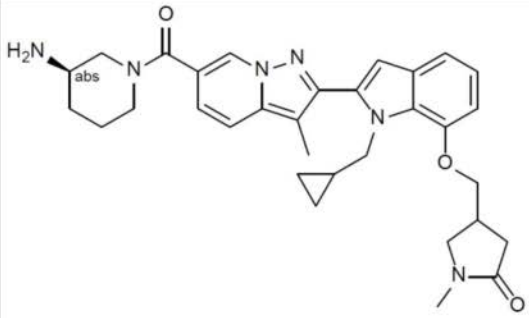
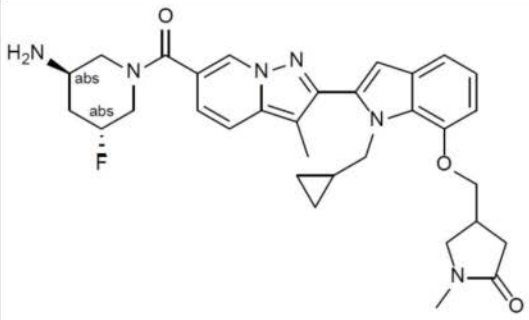
[3343] 遵循与实施例573的化合物类似的制备程序通过中间体573B与适当甲苯磺酸酯的置换反应继之以与适当胺的酯水解及偶合来获得表55中的实施例574至590的化合物。

[3344] 表55

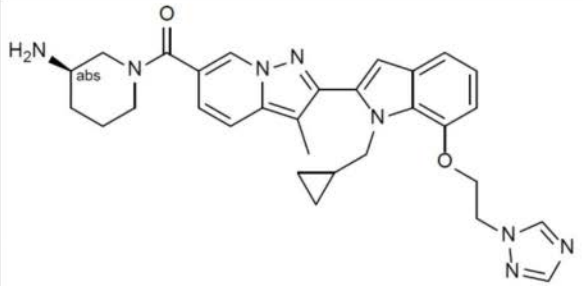
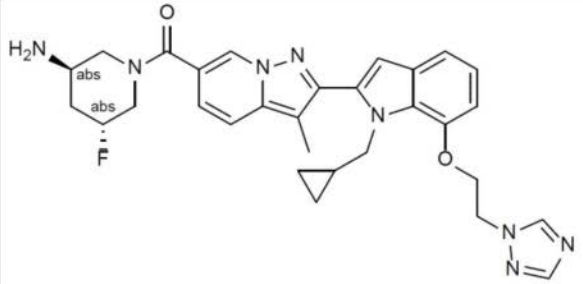
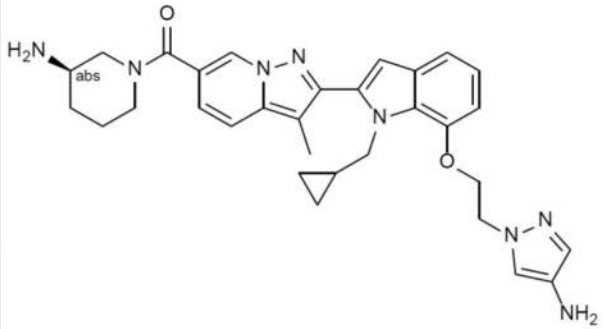
[3345]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z $[M+H]^+$；HPLC保留时间(HPLC方法)
574	 (2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料：556.3, 1.272分钟(方法E)
575	 (R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料：538.3 ,1.278分钟(方法E)
576	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-

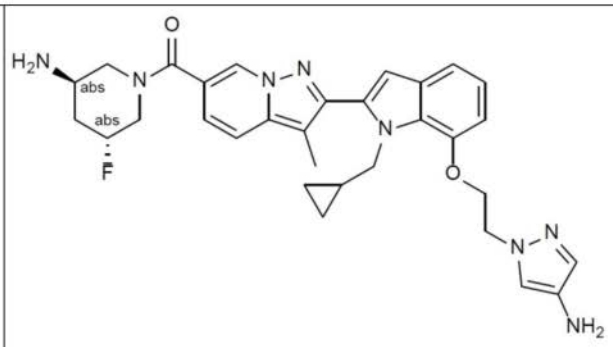
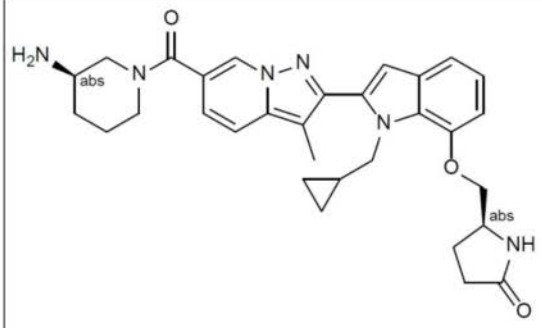
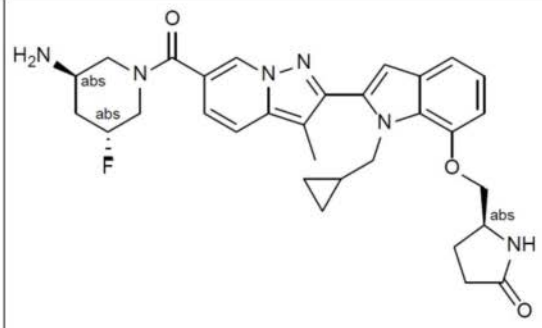
[3346]

	1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 555.3, 1.531分钟(方法E)
577	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 573.2, 1.544分钟(方法E)
578	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 555.3 ,1.524分钟(方法E)
579	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)-1-甲基吡咯

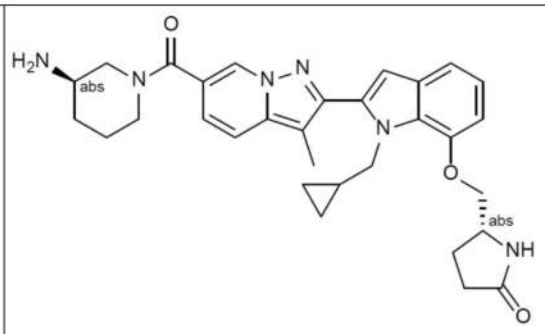
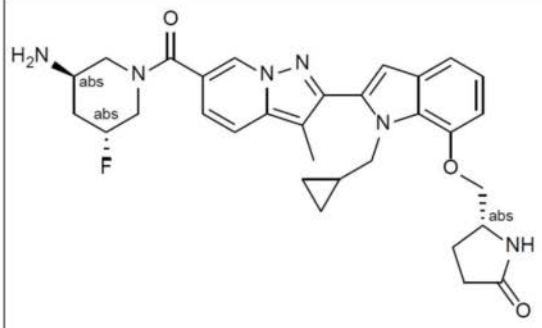
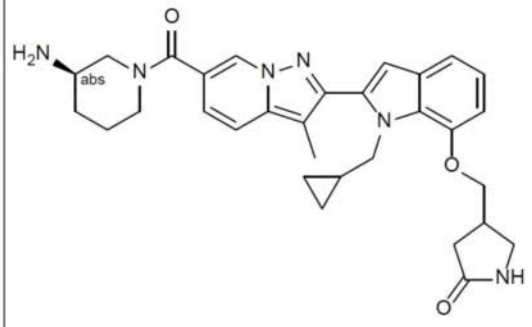
[3347]

	烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 573.2, 1.546分钟(方法E)
580	 (R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 539.3, 1.384分钟(方法E)
581	 (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 557.2 ,1.516分钟(方法E)
582	 (R)-(2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 553.3, 1.410分钟 (方法E)

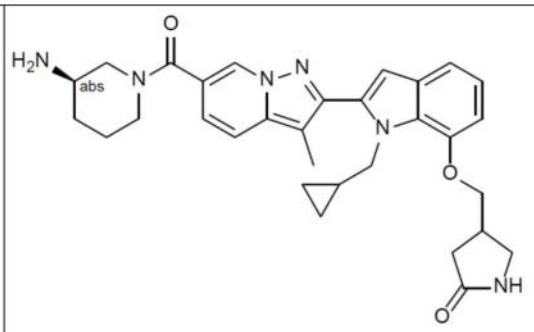
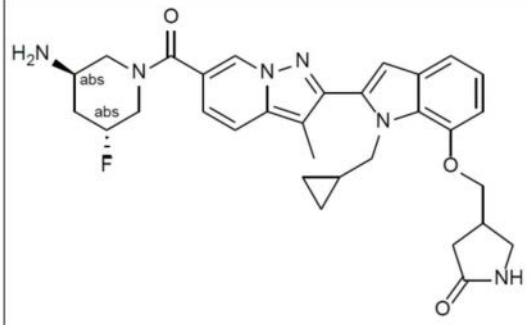
[3348]

583	 (2-(7-(2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 571.3, 1.473分钟(方法E)
584	 (S)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 541.3, 1.402分钟(方法E)
585	 (S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 559.3 , 1.386分钟(方法E)

[3349]

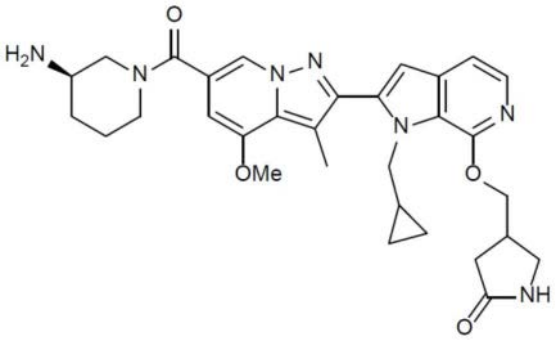
586	 (R)-5-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 541.3, 1.373分钟(方法E)
587	 (R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 559.2 , 1.388分钟(方法E)
588	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 541.2 , 1.375分钟(方法E)

[3350]

589	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 541.3, 1.372分钟(方法E)
590	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 559.2, 1.382分钟(方法E)

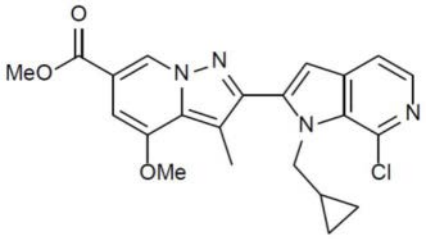
[3351] 实施例591

[3352] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)

[3353] 

[3354] 中间体591A

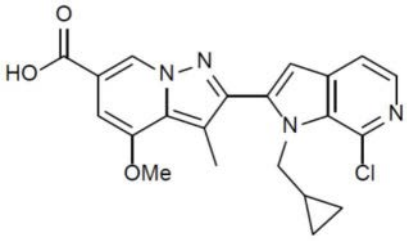
[3355] 2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3356] 

[3357] 将1-氨基-3-甲氧基-5-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓(2.261g,12.34mmol)添加至(E)-7-氯-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.2g,4.11mmol)于DMF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌30小时,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将由此获得的粗产物使用硅胶柱纯化,用0-20%乙酸乙酯/正己烷洗脱,得到呈棕色固体状的2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(820mg,47%)。LC-MS m/z:425.2[M+H]$^+$。

[3358] 中间体591B

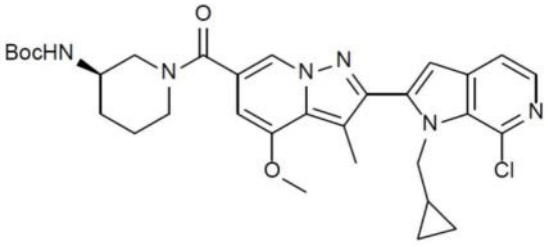
[3359] 2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3360] 

[3361] 遵循针对例如550A所描绘的类似程序制备中间体591B(0.62g,92%)。LC-MS m/z:411.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.82(s,1H),8.02(d,J=5.5Hz,1H),7.68(d,J=5.5Hz,1H),6.99(s,1H),6.91(s,1H),4.69(d,J=7.0Hz,2H),4.02(s,3H),2.47(s,3H),1.06-1.03(m,1H),0.29-0.22(m,2H),-0.02--0.05(m,2H)。

[3362] 中间体591C

[3363] (R)-(1-(2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

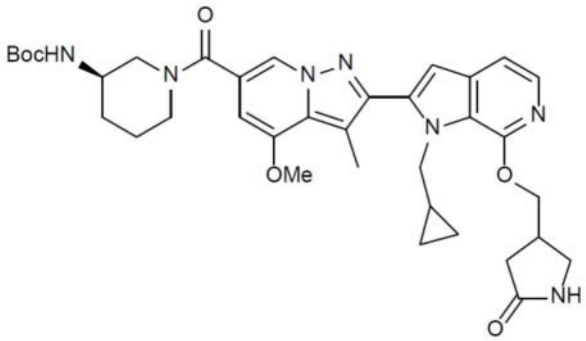
[3364] 

[3365] 将(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(175mg,0.876mmol)、HATU(416mg,1.095mmol)、DIPEA(0.383ml,2.191mmol)添加至2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(300mg,0.730mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌6小时,用水(10ml)稀释,且用乙酸乙酯(20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将由此获得的粗产物使用经合并急骤色谱(12g,Redisep®SiO_2柱,用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱)纯化,得到呈棕色

固体状的(R)-(1-(2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(380mg,88%)。LC-MS m/z:593.5[M+H]$^+$

[3366] 中间体591D

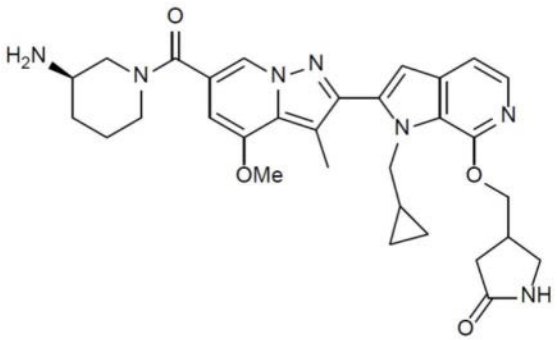
[3367] ((3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3368] 

[3369] 将外消旋4-(羟甲基)吡咯烷-2-酮(88mg,0.674mmol)、Cs_2CO_3(412mg,1.264mmol)、S-BINAP(52.5mg,0.084mmol)及$Pd_2(dba)_3$(38.6mg,0.042mmol)添加至(R)-(1-(2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.421mmol)于甲苯(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在95℃下搅拌16小时,用水(10ml)稀释,且用乙酸乙酯(2×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将由此获得的粗产物使用硅胶柱纯化,用0-8%甲醇/二氯甲烷洗脱以得到外消旋化合物,其使用手性SFC而分离。异构体01:((3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,10%);异构体02:((3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,10%)。LC-MS m/z:672.4[M+H]$^+$(方法H)。

[3370] 实施例591

[3371] 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)

[3372] 

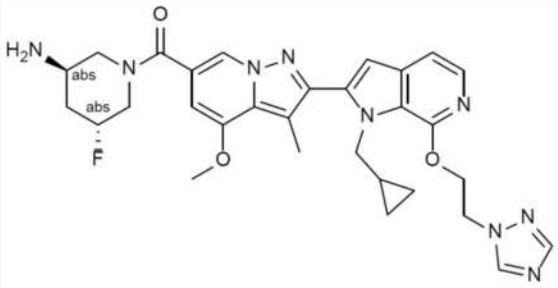
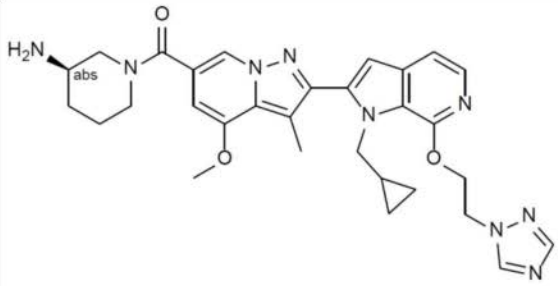
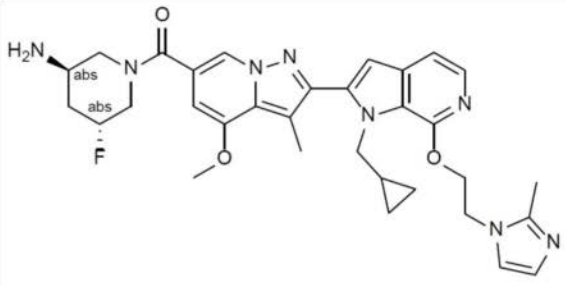
[3373] 将TFA(0.034ml,0.447mmol)添加至((3R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡

啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.045mmol)于二氯甲烷(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,浓缩,且将由此获得的粗产物使用制备型LC/MS通过以下条件纯化:柱:Waters X型电桥C18,19×150mm,5μm粒子,移动相A:10mM乙酸铵;移动相B:乙腈;梯度:经25分钟12-48% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:15ml/分钟。合并含有所需产物的洗脱份且使用离心蒸发干燥。接着将纯化材料用DCM及甲醇的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理,且震荡最少2小时。所得混合物经过滤且使用离心蒸发干燥,得到4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1)(18.8mg,74%)。LC-MS m/z:572.2[M+H]$^+$。保留时间:1.309分钟(方法E)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ ppm:8.40(s,1H),7.69(d,J=5.4Hz,1H),7.60(s,1H),7.23(d,J=5.4Hz,1H),6.75(s,1H),6.59(s,1H),4.53-4.45(m,4H),3.98(s,3H),3.49-3.47(m,1H),3.22-3.19(m,2H),3.06-2.95(m,3H),2.80-2.73(m,1H),2.46(s,3H),2.41-2.35(m,1H),2.21-2.13(m,1H),1.72-1.70(m,1H),1.50-1.48(m,1H),1.33-1.26(m,1H),1.09-1.01(m,1H),0.28-0.20(m,2H),0.06-0.01(m,2H)。

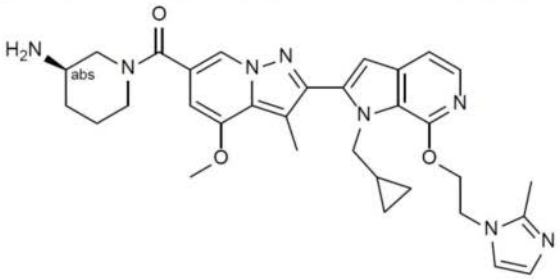
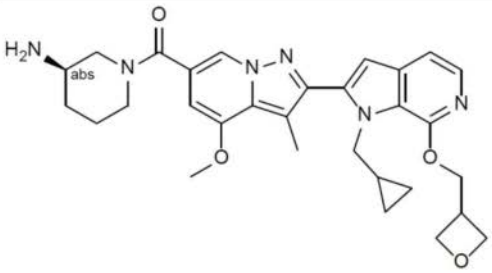
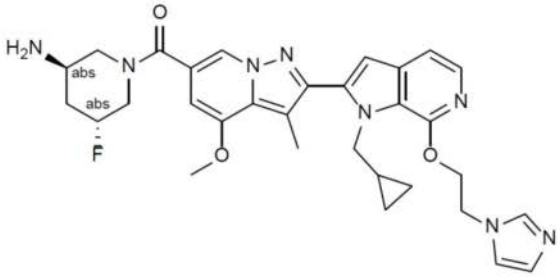
[3374] 遵循与实施例591的化合物类似的制备程序通过中间体591C与适当醇的巴哈法醚化反应来制备表56中的实施例592至608的化合物。

[3375] 表56

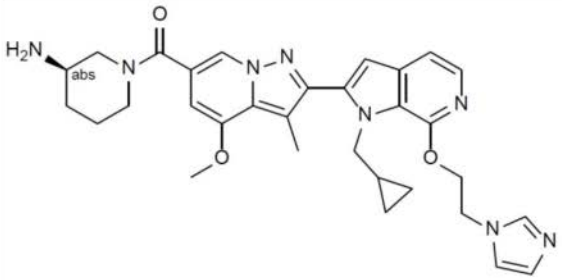
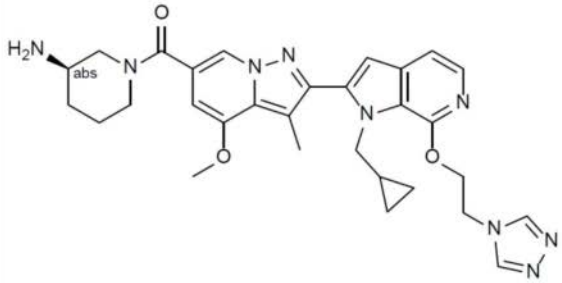
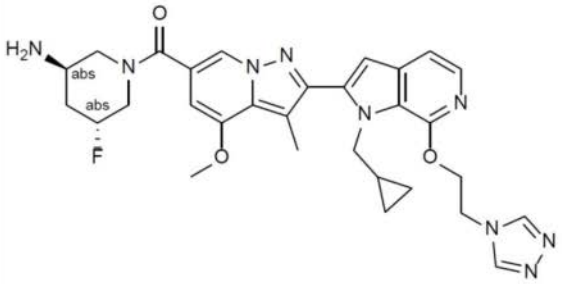
[3376]

实施例	结构 名称 分析资料：LC-MS m/z [M+H]+；HPLC保留时间(HPLC方法)
592	 (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料：588.3, 1.476分钟(方法E)
593	 (R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料：570.2, 1.405分钟(方法E)
594	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-

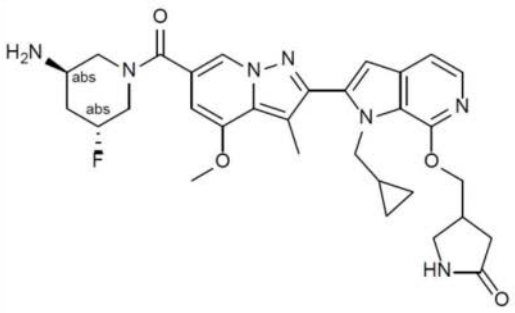
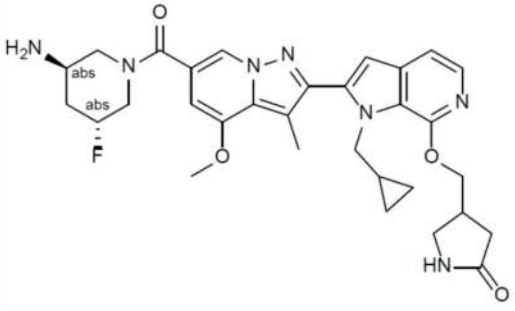
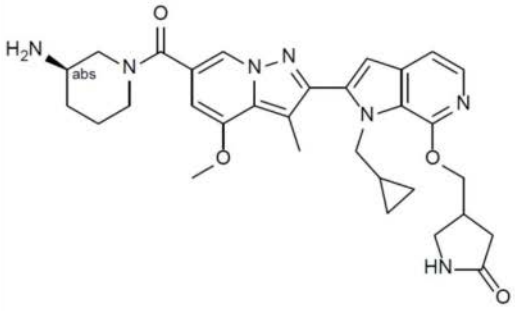
[3377]

	1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 601.3, 1.513分钟(方法E)
595	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 571.3, 1.398分钟(方法E)
596	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 545.3, 0.982分钟(方法E)
597	 (2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 587.3, 1.530分钟(方法E)

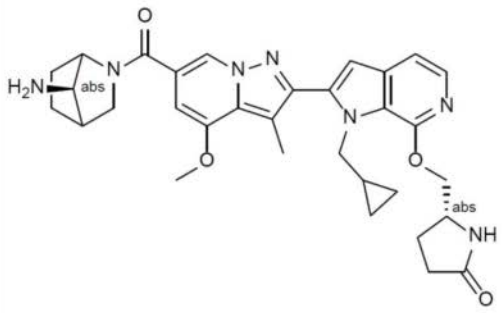
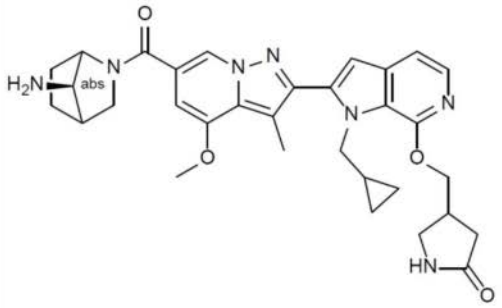
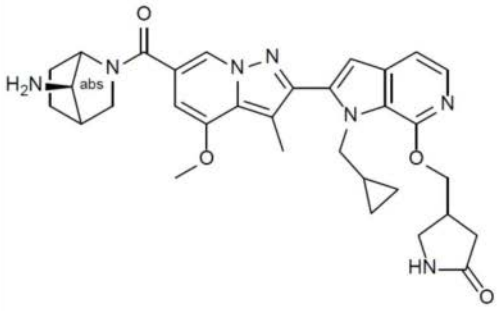
[3378]

598	 (R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 569.3, 1.467分钟(方法E)
599	 (R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 570.3, 1.313分钟(方法E)
600	 (2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 588.2, 1.369分钟(方法E)

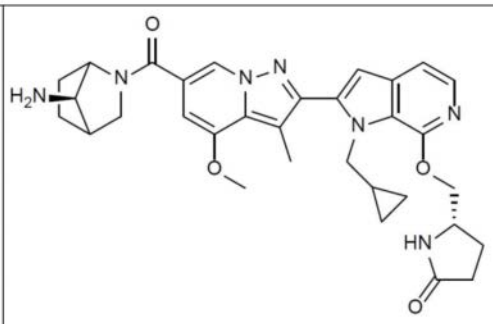
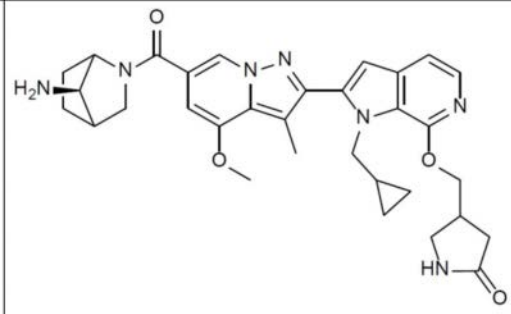
[3379]

601	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 590.3, 1.434分钟(方法E)
602	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 590.2, 1.436分钟(方法E)
603	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 572.2, 1.312分钟(方法E)

[3380]

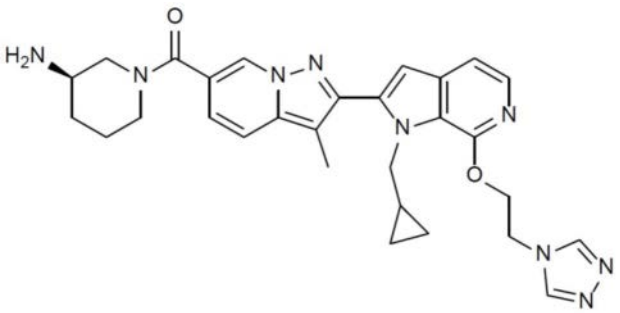
604	 (5R)-5-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 584.3, 1.438分钟(方法E)
605	 4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 584.3, 8.372分钟(方法C)
606	 4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 584.3, 8.335分钟(方法C)

[3381]

607	 (5R)-5-(((2-(6-((7S)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 分析资料: 584.4, 1.505分钟(方法E)
608	 4-(((2-(6-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(非对映异构体的混合物) 分析资料: 584.3, 1.456分钟(方法E)

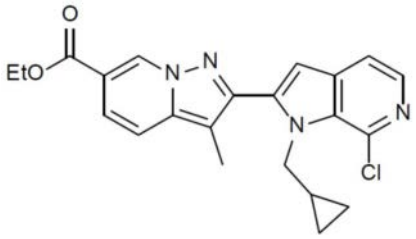
[3382] 实施例609

[3383] (R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮

[3384] 

[3385] 中间体609A

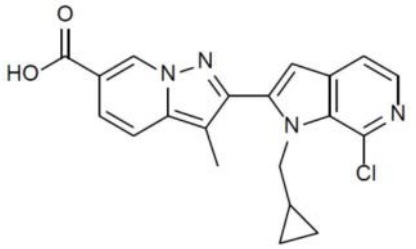
[3386] 2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯

[3387] 

[3388] 将1-氨基-3-(乙氧基羰基)吡啶-1-鎓(2.063g,12.34mmol)添加至(E)-7-氯-1-(环丙基甲基)-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(1.2g,4.11mmol)于DMF(3ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌30小时,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将由此获得的粗产物使用硅胶柱纯化,用0-20%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到呈棕色固体状的2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸乙酯(1.0g,60%)。LC-MS m/z:409.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δppm:9.24(s,1H),8.30(td,J=2.1,7.9Hz,1H),8.07-7.97(m,1H),7.88(d,J=9.3Hz,1H),7.71-7.55(m,3H),7.05(s,1H),4.78(d,J=6.8Hz,2H),4.42-4.31(m,2H),2.38(s,3H),1.40-1.30(m,3H),1.08-1.03(m,1H),0.40-0.19(m,2H),-0.01--0.04(m,2H)。

[3389] 中间体609B

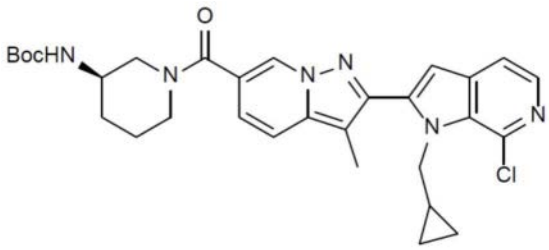
[3390] 2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3391] 

[3392] 使用与中间体510D类似的制备程序来制备呈棕色固体状的2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(0.55g,82%)。LC-MS m/z:381.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δppm:9.16(s,1H),8.02(d,J=5.3Hz,1H),7.85(d,J=9.4Hz,1H),7.69(d,J=5.3Hz,1H),7.64(dd,J=1.5,9.4Hz,1H),7.04(s,1H),4.77(d,J=6.8Hz,2H),2.38(s,3H),1.23(s,1H),1.18-0.96(m,1H),0.25(br,d,J=7.9Hz,2H),-0.01--0.06(m,2H)。

[3393] 中间体609C

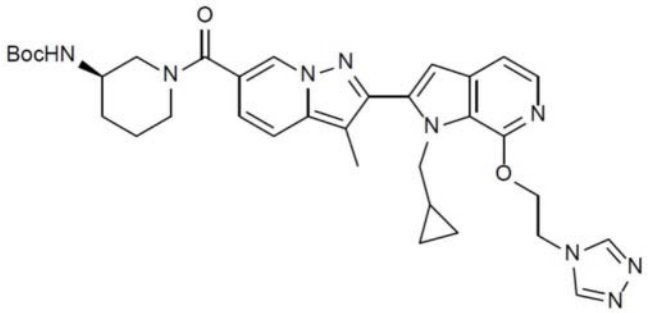
[3394] (R)-(1-(2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3395] 

[3396] 遵循与中间体386E类似的制备程序来制备中间体609C(200mg,90%)。LC-MS m/z:563.3[M+H]$^+$。

[3397] 中间体609D

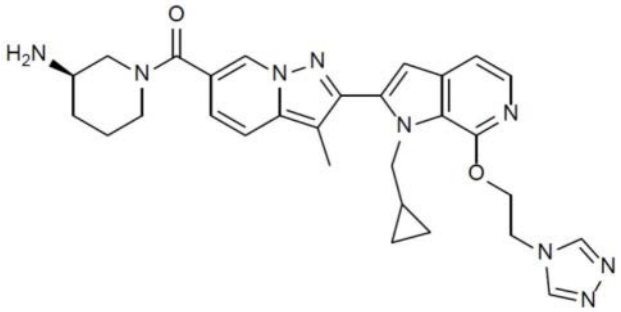
[3398] (R)-(1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3399] 

[3400] 将2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙-1-醇(30.1mg,0.266mmol)、Cs_2CO_3(174mg,0.533mmol)、S-BINAP(22.12mg,0.036mmol)及$Pd_2(dba)_3$(16.26mg,0.018mmol)添加至(R)-(1-(2-(7-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.178mmol)于1,4-二噁烷(3ml)中的搅拌溶液中。用氩气对反应混合物脱气5且接着在85℃下搅拌16小时,用水(20ml)稀释,且用乙酸乙酯(20ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将由此获得的粗产物使用硅胶柱纯化,用0-8% MeOH/二氯甲烷洗脱,得到(R)-(1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,35%)。LCMS m/z:640.6[M+H]$^+$

[3401] 实施例609

[3402] (R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮

[3403] 

[3404] 将于二噁烷(4.0M)中的HCl(0.019ml,0.625mmol)添加至(R)-(1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.063mmol)于1,4-二噁烷(1ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,浓缩,且将由此获得的粗产物使用制备型LC/MS通过以下条件纯化:柱:Waters X型电桥C18,19×150mm,5μm粒子;移动相A:10mM乙酸铵;移动相B:乙腈;梯度:经20分钟10-30% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率:20ml/分钟。合并含有所需产物的洗脱份且使用离心蒸发干燥。接着将纯化材料用二

氯化乙烯及甲醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理,且震荡最少2小时。所得混合物经过滤且使用离心蒸发干燥,得到(R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮(8.9mg,26%)。LC-MS m/z:540.2[M+H]$^+$,LCMS保留时间1.195分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:8.84(s,1H),8.64(s,2H),7.82(s,1H),7.70(d,J=5.4Hz,1H),7.27-7.24(m,2H),6.79(s,1H),4.85(br,d,J=6.1Hz,2H),4.57(dd,J=3.9,6.1Hz,2H),4.43-4.41(m,2H),3.29-3.03(m,3H),2.89-2.84(m,1H),2.53-2.53(m,1H),2.36(s,3H),1.92-1.89(m,2H),1.24-1.00(m,2H),0.82-0.80(m,1H),0.17-0.14(m,2H),-0.10--0.13(m,2H)

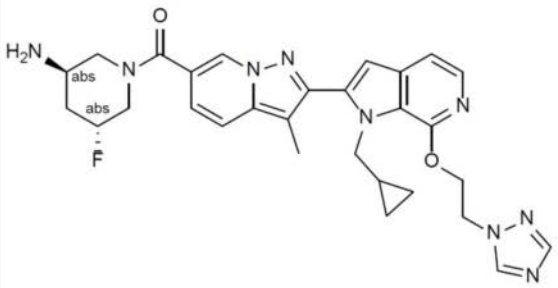
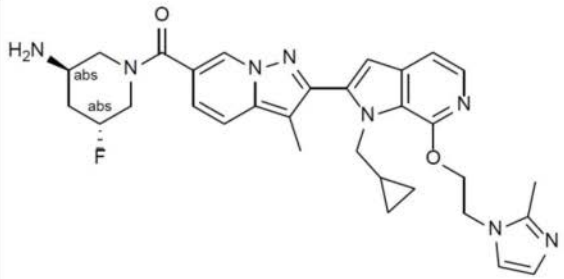
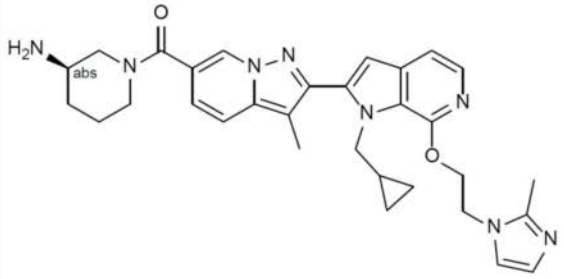
[3405] 遵循与实施例610的化合物类似的制备程序通过中间体609C与适当醇的巴哈法醚化反应来获得表57中的实施例610至619的化合物。

[3406] 表57

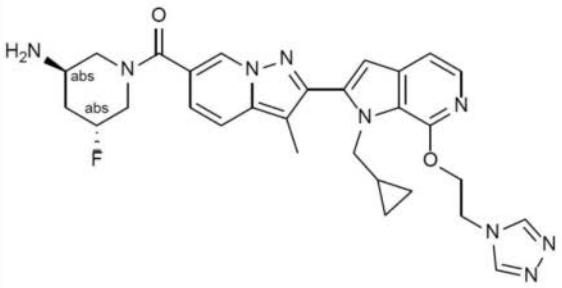
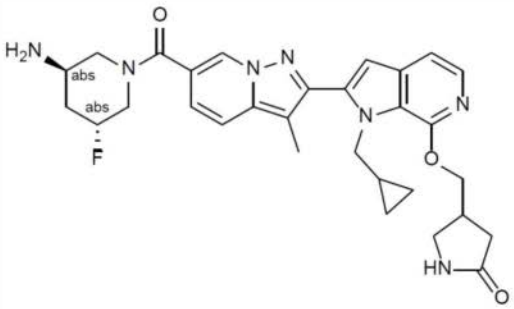
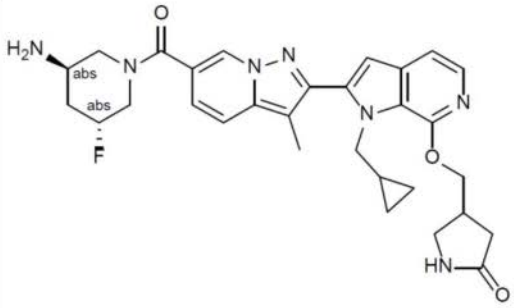
[3407]

实施例	结构 名称 分析资料: LC-MS m/z [M+H]+; HPLC保留时间(HPLC方法)

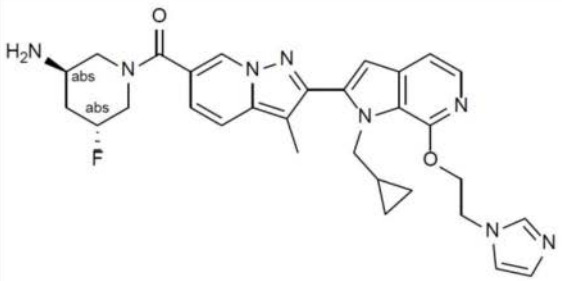
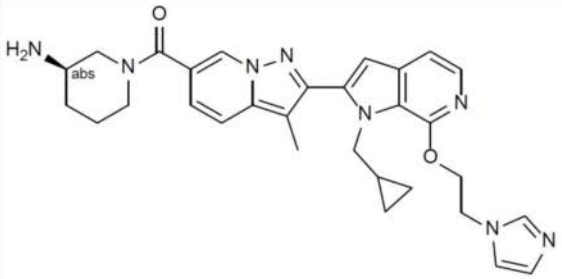
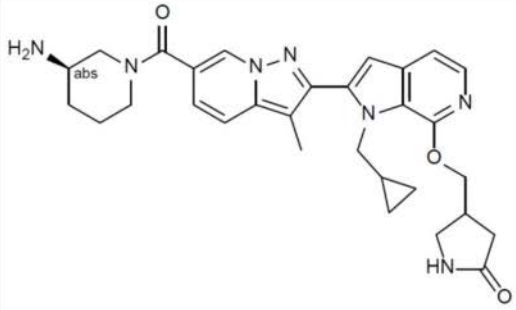
[3408]

610	 (2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 558.3, 1.357分钟(方法E)
611	 ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 571.3, 1.398分钟(方法E)
612	 (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮 分析资料: 553.3, 1.337分钟(方法E)

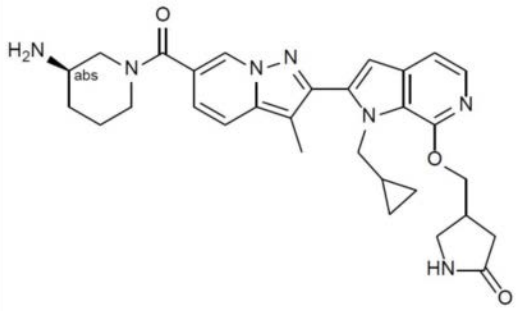
[3409]

613	 (2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 558.2, 1.262分钟(方法E)
614	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 560.3, 1.340分钟(方法E)
615	 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 560.2, 1.329分钟(方法E)

[3410]

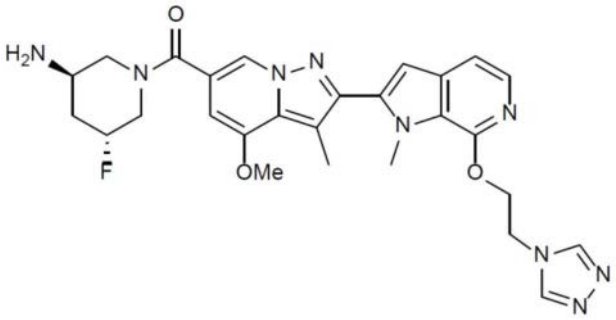
616	 (2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 557.2, 1.414分钟(方法E)
617	 (R)-(2-(7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 539.2, 1.349分钟(方法E)
618	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体1) 分析资料: 542.2, 1.256分钟(方法E)

[3411]

619	 4-(((2-(6-((R)-3-氨基哌啶-1-羰基)-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(异构体2) 分析资料: 542.2, 1.255分钟(方法E)

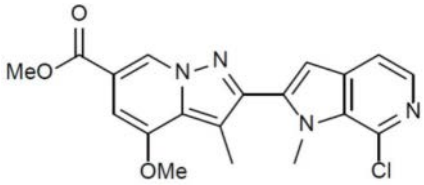
[3412] 实施例620

[3413] (2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮

[3414] 

[3415] 中间体620A

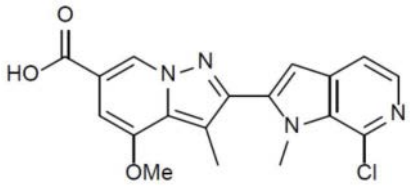
[3416] 2-(7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3417] 

[3418] 将中间体1(4.37g,23.84mmol)及碘化铜(I)(0.454g,2.384mmol)添加至7-氯-1-甲基-2-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(2g,7.95mmol)于DMF(10ml)中的溶液中。将反应混合物搅拌16小时,用乙酸乙酯(100ml)稀释,用水(3×50ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥,且浓缩以得到粗化合物,其使用利用0-30%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱纯化以得到呈棕色固体状的2-(7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(1.4g,46%)。LC-MS m/z:385.3$[M+H]^+$。

[3419] 中间体620B

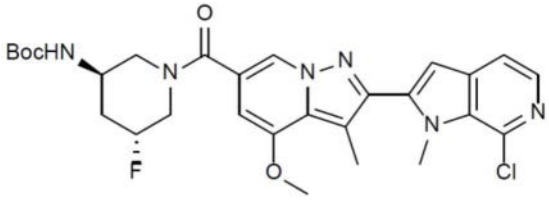
[3420] 2-(7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3421] 

[3422] 遵循与中间体519B类似的制备程序来制备呈灰白色固体状的中间体620B(600mg,45%)。LC-MS m/z:371.3[M+H]$^+$。

[3423] 中间体620C

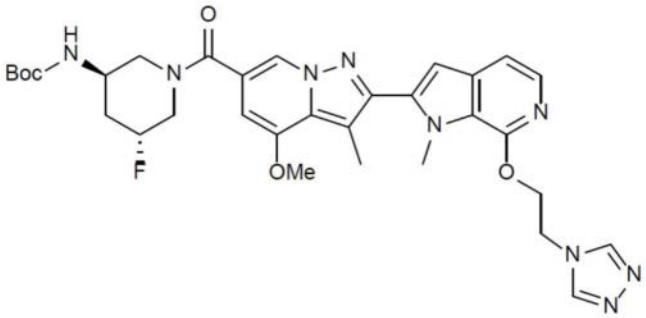
[3424] ((3R,5R)-1-(2-(7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3425] 

[3426] 遵循与中间体519C类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体620C(600mg,78%)。LC-MS m/z:571.3[M+H]$^+$。

[3427] 中间体620D

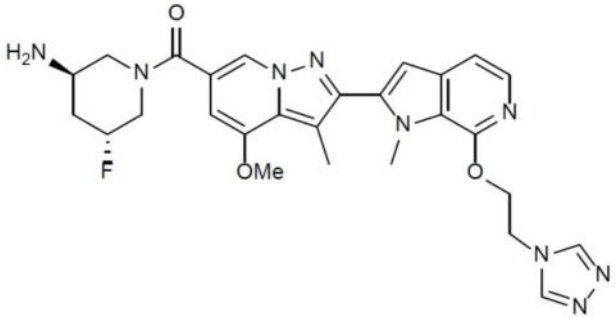
[3428] ((3R,5R)-1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3429] 

[3430] 遵循与中间体519D类似的制备程序来制备呈棕色固体状的中间体620D(50mg,63%)。LC-MS m/z:648.3[M+H]$^+$。

[3431] 实施例620

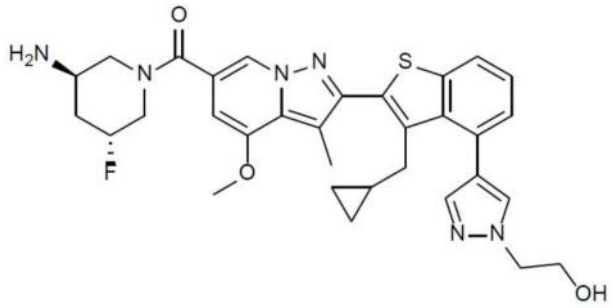
[3432] (2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮

[3433] 

[3434] 将TFA(0.1ml)添加至中间体620D(20mg,0.031mmol)于二氯甲烷(5ml)中的溶液中,且将反应混合物搅拌1小时。浓缩反应混合物以获得粗化合物,使用制备型LC/MS通过以下条件来纯化所述粗化合物:柱:Waters X型电桥C18,19×150mm,5-μm粒子;移动相A:10mM乙酸铵;移动相B:乙腈;梯度:经25分钟9-32% B,接着在100% B下保持5分钟;流动速率w:20ml/分钟。合并含有所需产物的洗脱份且经由离心蒸发干燥。接着将纯化材料用二氯化乙烯及甲醇(EDM)的1:1混合物稀释,用Si-吡啶处理,且震荡最少2小时。所得混合物经过滤且使用离心蒸发干燥,得到(2-(7-(2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)乙氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮(3.2mg,%)。LC-MS m/z:548.3[M+H]$^+$,LCMS保留时间:1.180分钟[方法E]

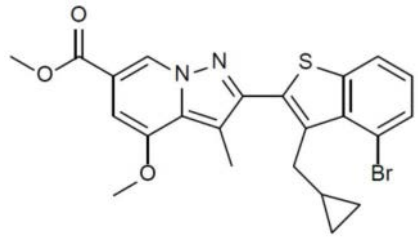
[3435] 实施例621

[3436] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(3-(环丙基甲基)-4-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[3437] 

[3438] 中间体621A

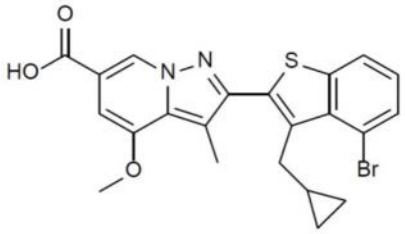
[3439] 2-(4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯

[3440] 

[3441] 将CuI(0.541g,2.84mmol)添加至中间体62(1g,2.84mmol)及中间体1(1.040g,5.68mmol)于DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌3小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,添加水(100ml),且用乙酸乙酯(2×100ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(100ml)及盐水溶液(100ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥。将由此获得的残余物使用利用50%乙酸乙酯/己烷的硅胶柱纯化,得到2-(4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸甲酯(500mg,36%)。LC-MS m/z:485.3[M+H]$^+$。

[3442] 中间体621B

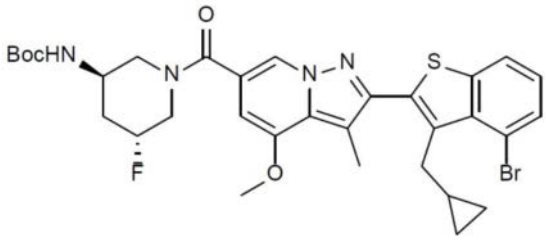
[3443] 2-(4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸

[3444] 

[3445] 将于水(1ml)中的氢氧化锂(74.0mg,3.09mmol)添加至中间体621A(500mg,1.030mmol)于THF(10ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥。将由此获得的残余物溶解于水(15ml)中,冷却至0℃,且使用1.5N HCl溶液将pH调整为pH 5。由此获得的固体通过真空过滤收集,且在环境温度下在真空下干燥,得到2-(4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酸(400mg,82%)。LC-MS m/z:472.9[M+H]$^+$。

[3446] 中间体621C

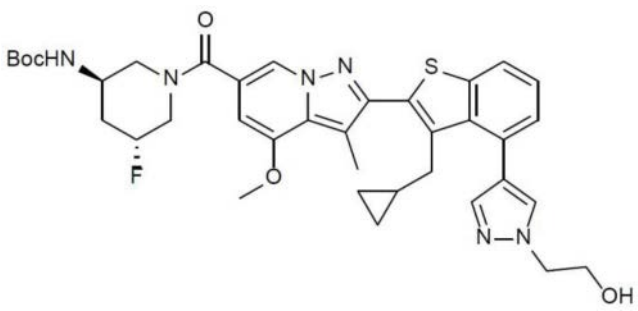
[3447] ((3R,5R)-1-(2-(4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3448] 

[3449] 将HATU(605mg,1.591mmol)及DIPEA(0.556ml,3.18mmol)添加至中间体621B(400mg,0.849mmol)、((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(185mg,0.849mmol)于DMF(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,添加水(50ml),且用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(100ml)及盐水溶液(100ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥。使用硅胶柱(乙酸乙酯/己烷的梯度)纯化由此获得的残余物,且在40%乙酸乙酯/己烷下分离产物。收集所需洗脱份,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到((3R,5R)-1-(2-(4-溴-3-(环丙基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,70%)。LC-MS m/z:673.1[M+H]$^+$。

[3450] 中间体621D

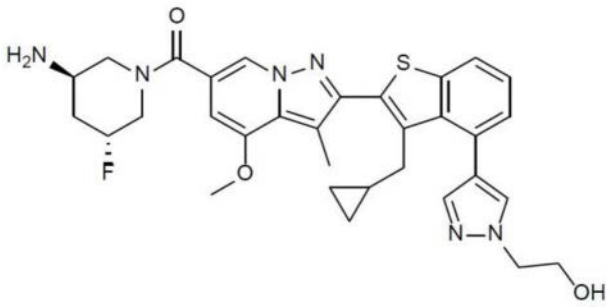
[3451] ((3R,5R)-1-(2-(3-(环丙基甲基)-4-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3452] 

[3453] 在氩气氛围下将K_2CO_3(30.9mg,0.223mmol)及$PdCl_2$(dppf)(10.89mg,0.015mmol)添加至中间体621C(50mg,0.074mmol)及2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇(17.73mg,0.074mmol)于1,4-二噁烷(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下加热2小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,添加水(10ml),且用乙酸乙酯(2×10ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(10ml)及盐水溶液(10ml)洗涤,有机层经硫酸钠干燥,过滤,且在减压下将挥发物蒸发至干燥,得到((3R,5R)-1-(2-(3-(环丙基甲基)-4-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,76%)。LC-MS m/z:703.3[M+H]$^+$。

[3454] 实施例621

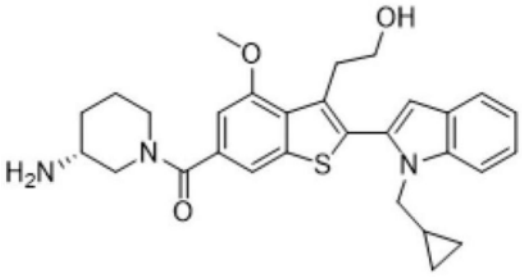
[3455] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(3-(环丙基甲基)-4-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮

[3456] 

[3457] 将TFA(0.044ml,0.569mmol)添加至中间体621D(40mg,0.057mmol)于DCM(2ml)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时,在减压下将挥发物蒸发至干燥,且将由此获得的粗化合物使用反相HPLC纯化,得到((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(3-(环丙基甲基)-4-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲氧基-3-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲酮(7.1mg,20%),LC-MS m/z:603.3[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.558分钟(方法E)。

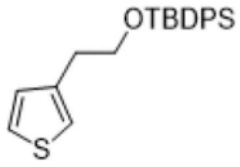
[3458] 实施例622

[3459] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[3460] 

[3461] 中间体622A

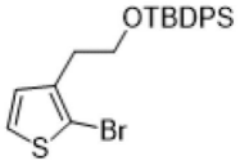
[3462] 叔丁基二苯基(2-(噻吩-3-基)乙氧基)硅烷

[3463] 

[3464] 在0℃下于氮气氛围下向2-(噻吩-3-基)乙醇(10g,78.1mmol)于DCM(500mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(15.9g,234.3mmol)。接着在0℃下向其添加TBDPSCl(23.5g,85.9mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。将所得溶液用水(300mL)稀释接着用DCM(2×300mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化粗产物,得到呈无色油状物的标题化合物(27g,94.7%)。LCMS(ESI,m/z):367[M+H]$^+$。

[3465] 中间体622B

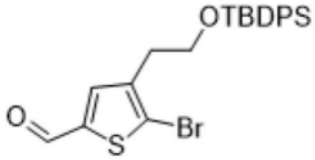
[3466] (2-(2-溴噻吩-3-基)乙氧基)(叔丁基)二苯基硅烷

[3467] 

[3468] 在0℃下于氮气氛围下向中间体622A(5g,13.6mmol)于MeCN(100mL)中的搅拌溶液中添加NBS(3.6g,20.4mmol)。将反应物在室温下搅拌12h。通过TLC及LCMS监视反应。将所得溶液用水(100mL)稀释,接着用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(5.5g,90.7%)。LCMS(ESI,m/z):445[M+H]$^+$。

[3469] 中间体622C

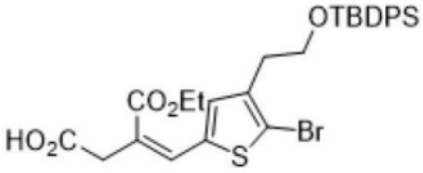
[3470] 5-溴-4-(2-(叔丁基二苯基硅烷氧基)乙基)噻吩-2-甲醛

[3471] 

[3472] 在-78℃下于氮气氛围下向中间体622B(5.5g,12.3mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加nBuLi(1M于己烷中)(18.5g,18.4mmol)。将反应物在-78℃下搅拌0.5h。接着在-78℃在氮气氛围下向其添加Et_2NH(1.8g,24.6mmol)及DMF(1.1g,14.8mmol)。将反应物在0℃下于氮气氛围下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。将所得溶液用NH_4Cl(100mL,水溶液)稀释,接着用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(4.9g,84%)。LCMS(ESI,m/z):472[M+H]$^+$。

[3473] 中间体622D

[3474] (Z)-4-(5-溴-4-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)噻吩-2-基)-3-(乙氧基羰基)丁-3-烯酸

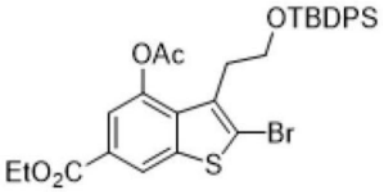
[3475] 

[3476] 向中间体622C(4.9g,10.4mmol)于中叔丁醇(200mL)中的搅拌溶液中添加丁二酸二乙酯(7.2g,41.6mmol)及t-BuOK(1M于THF中)(21mL,20.8mmol)。在50℃下于氮气氛围下搅拌所得混合物1h。LCMS显示反应完成,且用水(100mL)稀释混合物,接着用HCl(2M)调整pH

至6至7。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取所得混合物。将合并的有机萃取物用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(4g,64.5%)。LCMS(ESI,m/z):601[M+H]$^+$。

[3477] 中间体622E

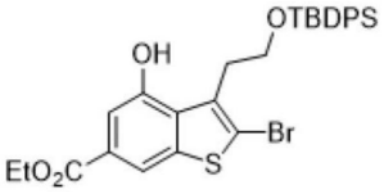
[3478] 4-乙酰氧基-2-溴-3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3479] 

[3480] 向中间体622D(4g,6.6mmol)于Ac_2O(50mL)中的搅拌溶液中添加NaOAc(2.4g,29.7mmol)。将所得混合物在70℃下于氮气氛围下搅拌1h。LCMS显示反应完成,且滤出固体。浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(2.5g,60.9%)。LCMS(ESI,m/z):625[M+H]$^+$。

[3481] 中间体622F

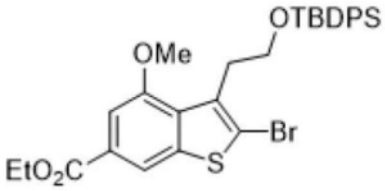
[3482] 2-溴-3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-4-羟基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3483] 

[3484] 向中间体622E(2.5g,4mmol)于乙醇(50mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(1.1g,8mmol)。将所得混合物在70℃下于氮气氛围下搅拌1h。LCMS显示反应完成,且滤出固体。浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(2g,85.8%)。LCMS(ESI,m/z):583[M+H]$^+$。

[3485] 中间体622G

[3486] 2-溴-3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

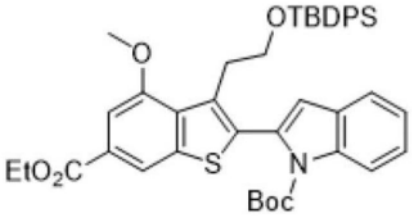
[3487] 

[3488] 向中间体622F ATN-81-252615-6(2g,3.4mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(1.4g,10.2mmol)及MeI(719mg,5.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。LCMS显示反应完成,且滤出固体。浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(2g,97.6%)。LCMS(ESI,m/z):597[M+H]$^+$。

[3489] 中间体622H

[3490] 2-(3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-6-(乙氧基羰基)-4-甲氧基苯并

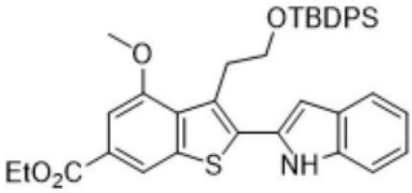
[b]噻吩-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

[3491] 

[3492] 在室温下于氮气氛围下向中间体622G(150mg,0.25mmol)于1,4-二噁烷(8mL)及水(1.5mL)中的搅拌溶液中添加1-(叔丁氧基羰基)-1H-吲哚-2-基硼(130mg,0.5mmol)、Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(43mg,0.05mmol)及K_3PO_4(212mg,1mmol)。将反应物在90℃下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。将反应混合物冷却至室温。将所得溶液用50mL水稀释,接着用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)及盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在真空下浓缩。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=3:2)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(150mg,81.5%)。LCMS(ESI,m/z):734$[M+H]^+$。

[3493] 中间体622I

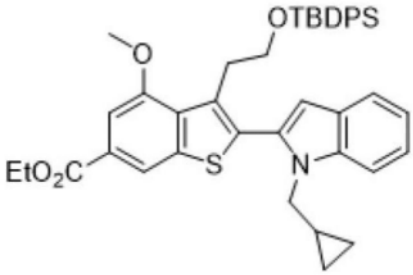
[3494] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3495] 

[3496] 向中间体622H(150g,0.20mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加硅胶(1.5g)。在真空下浓缩混合物。在真空下将残余物在90℃下搅拌2h。通过LCMS监视反应。混合物经由硅藻土垫过滤且用DCM/MeOH=15:1(80mL)洗涤。在真空下浓缩合并的有机萃取物,得到呈黄色固体状的标题化合物(110mg,85.2%)。LCMS(ESI,m/z):634$[M+H]^+$。

[3497] 中间体622J

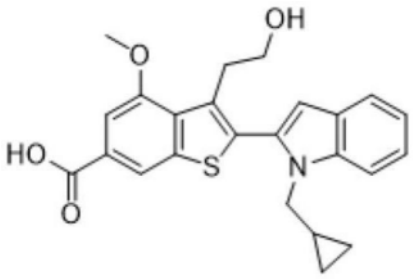
[3498] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3499] 

[3500] 向中间体622I(110mg,0.17mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加溴甲基环丙烷(47mg,0.35mmol)及Cs_2CO_3(115mg,0.35mmol)。将反应物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。将混合物用水(15mL)淬灭,用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。有机层用盐水(2×50mL)洗涤且在真空下浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(100mg,83.8%)。LCMS(ESI,m/z):688$[M+H]^+$。

[3501] 中间体622K

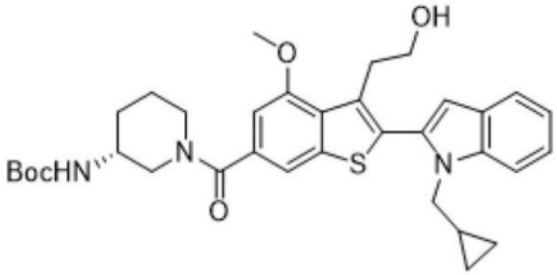
[3502] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-甲酸

[3503] 

[3504] 在室温下于氮气氛围下向中间体622J(100mg,0.15mmol)于MeOH(4mL)及水(1ml)中的溶液中添加NaOH(35mg,0.9mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌16h。通过TLC及LCMS监视反应。用HCl(1M)将溶液的pH值调整为2至3。通过对C18硅石的急骤柱色谱纯化残余物(移动相A:水(0.5% TFA),移动相B:ACN;流动速率:40mL/分钟;梯度:于2.5分钟中45% B至50% B;254/210nm),得到呈黄色油状物的标题化合物(50mg,81.9%)。LCMS(ESI,m/z):422[M+H]$^+$。

[3505] 中间体622L

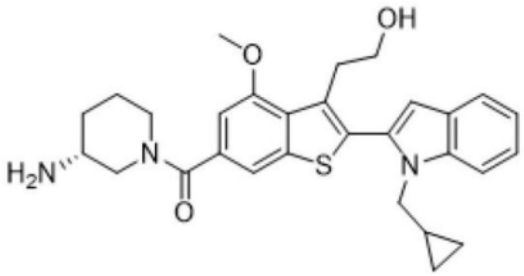
[3506] (R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3507] 

[3508] 在0℃下向中间体622K(50mg,0.12mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(35mg,0.18mmol)、HATU(67.65mg,0.18mmol)及DIEA(0.06mL,0.36mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。在0℃下用NH_4Cl(饱和水溶液)(10mL)淬灭混合物,且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化所获得的橙色黏稠油状物,得到呈黄色油状物的标题化合物(65mg,90%)。LCMS(ESI,m/z):604[M+H]$^+$。

[3509] 实施例622

[3510] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

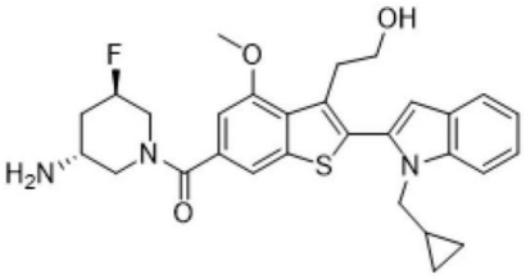
[3511] 

[3512] 在室温下向中间体622L(65mg,0.11mmol)于DCM(2.5mL)中的搅拌溶液中添加TFA

(0.7mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过TLC及LCMS监视反应。在真空下浓缩混合物。使用制备型RP-HPLC纯化所获得的橙色黏稠油状物,得到呈粉色固体状的标题化合物(11.3mg,44%)。LCMS m/z:504.3[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.583分钟(方法J)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12-7.84(m,3H),7.68-7.54(m,3H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.12(t,J=7.5Hz,1H),7.00(s,1H),6.71(s,1H),4.05(d,J=6.8Hz,2H),3.98(s,3H),3.76-3.44(m,4H),3.60(t,J=7.6Hz,3H),3.22-3.15(m,1H),3.05(t,J=7.5Hz,2H),2.08-2.00(m,1H),1.81-1.71(m,1H),1.64-1.53(m,2H),1.06-0.98(m,1H),0.42-0.30(m,2H),0.21-0.11(m,2H)。

[3513] 实施例623

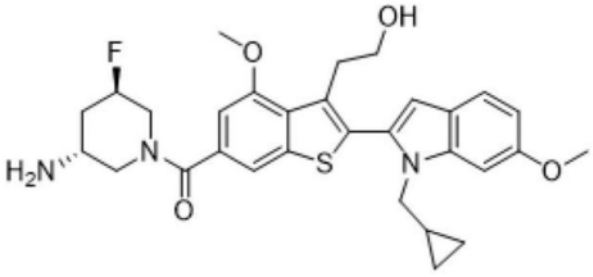
[3514] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[3515] 

[3516] 通过与实施例622类似的方法自共同中间体622J制备实施例623。使用制备型RP-HPLC纯化化合物,得到呈白色固体状的标题化合物(22.3mg,46%)。LCMS m/z:522.25[M+H]$^+$。LCMS保留时间:2.648分钟(方法J)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38-8.12(m,3H),7.66-7.59(m,3H),7.23(t,J=7.1Hz,1H),7.11(t,J=7.6Hz,1H),6.96(s,1H),6.71(s,1H),5.13-4.69(m,2H),4.62(t,J=5.6Hz,1H),4.04(d,J=6.8Hz,2H),3.97(s,3H),3.63-3.54(m,2H),3.44-3.36(m,2H),3.24-3.92(m,2H),3.04(t,J=7.4Hz,2H),2.44-2.31(m,1H),2.03-1.77(m,1H),1.09-0.95(m,1H),0.43-0.29(m,2H),0.22-0.11(m,2H)。

[3517] 实施例624

[3518] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

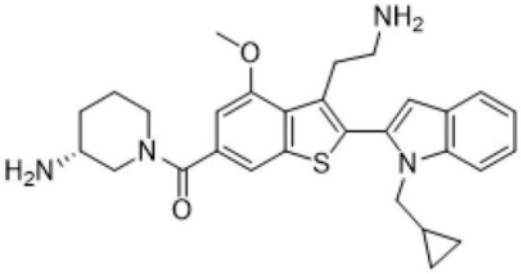
[3519] 

[3520] 通过与实施例622类似的方法自共同中间体622G制备实施例624。使用制备型RP-HPLC纯化化合物,得到呈白色固体状的标题化合物(10.2mg,29.8%)。LCMS m/z:552.25[M+H]$^+$。LCMS保留时间:2.501分钟(方法J)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40-8.10(m,3H),7.62(s,1H),7.48(d,J=8.6Hz,1H),7.14(s,1H),6.95(s,1H),6.77(dd,J=8.6,2.2Hz,1H),6.63(s,1H),5.14-4.56(m,3H),4.02(d,J=6.8Hz,2H),3.98(s,3H),3.84(s,3H),3.59(t,J=8.0Hz,2H),3.49-3.35(m,2H),3.05(t,J=7.5Hz,2H),2.45-2.34(m,1H),2.08-1.81(m,

1H),1.08-0.96(m,1H),0.41-0.31(m,2H),0.22-0.12(m,2H)。

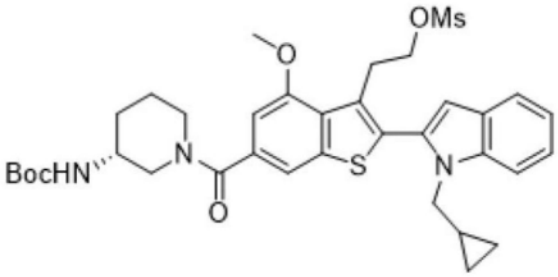
[3521] 实施例625

[3522] (R)-(3-(2-氨基乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮

[3523] 

[3524] 中间体625A

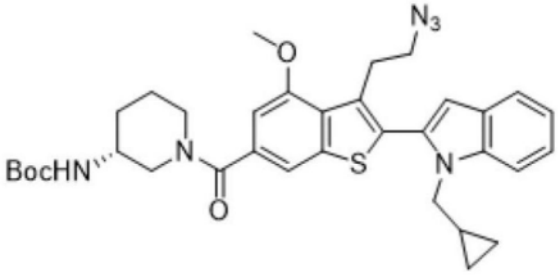
[3525] 甲磺酸(R)-2-(6-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-3-基)乙酯

[3526] 

[3527] 在0℃下向中间体622L(80mg,0.13mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TEA(54mg,0.53mmol)及MsCl(31mg,0.27mmol)。将所得反应溶液在此温度下搅拌1h。通过TLC及LCMS监视反应。接着用$NaHCO_3$饱和水溶液(15mL)淬灭,用DCM(2×30mL)萃取。有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(MeOH/DCM=1/50)纯化残余物,得到呈无色油状物的标题化合物(78mg,86%)。LCMS(ESI,m/z):682$[M+H]^+$。

[3528] 中间体625B

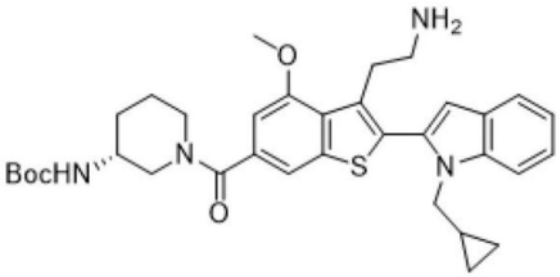
[3529] (R)-(1-(3-(2-叠氮基乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3530] 

[3531] 在室温下向中间体625A(78mg,0.11mmol)于DMF(1.5mL)中的搅拌溶液中添加NaN_3(18mg,0.29mmol)。将所得反应混合物加热至70℃持续5h。通过TLC及LCMS监视反应。将混合物冷却至室温。用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)及盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,在真空下浓缩。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到呈无色油状物的标题化合物(62mg,86%)。LCMS(ESI,m/z):629$[M+H]^+$。

[3532] 中间体625C

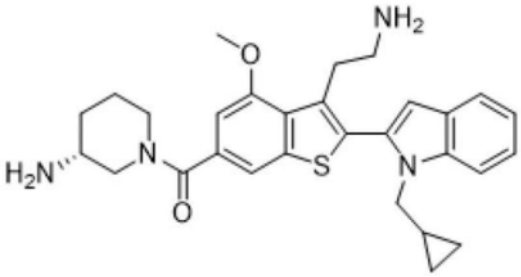
[3533] (R)-(1-(3-(2-氨基乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3534] 

[3535] 在氮气氛围下向中间体625B(52mg,0.08mmol)于甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(10mg)。在氢气氛围下将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。溶液经由硅藻土垫过滤,且用甲醇(50mL)洗涤所述垫。将滤液蒸发至干燥以得到粗产物,通过制备型TLC(DCM/MeOH=5:1)纯化所述粗产物,得到呈无色油状物的标题化合物(30mg,60%)。LCMS(ESI,m/z):603[M+H]$^+$。

[3536] 实施例625

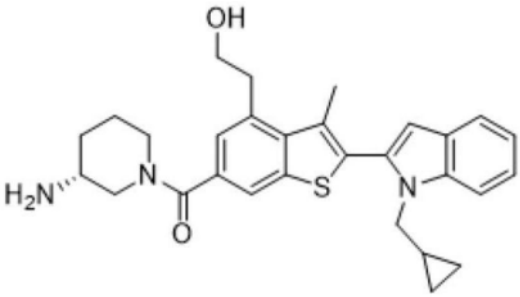
[3537] (R)-(3-(2-氨基乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)(3-氨基哌啶-1-基)甲酮

[3538] 

[3539] 在0℃下向中间体625C(30mg,0.05mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.6mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过TLC及LCMS监视反应。在真空下浓缩反应溶液。通过制备型RP-HPLC纯化所获得的橙色黏稠油状物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(20.5mg,82%)。LCMS m/z:503.3[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.379分钟(方法J)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08-7.90(m,3H),7.87-7.77(m,3H),7.71-7.62(m,3H),7.26(t,J=8.0Hz,1H),7.14(t,J=7.5Hz,1H),7.03(s,1H),6.77(s,1H),4.16-3.96(m,3H),4.02(s,3H),3.32-3.22(m,2H),3.20-3.12(m,4H),3.08-2.96(m,3H),2.07-2.00(m,1H),1.79-1.72(m,1H),1.66-1.55(m,2H),1.04-0.96(m,1H),0.42-0.33(m,2H),0.20-0.14(m,2H)。

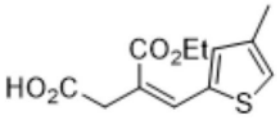
[3540] 实施例626

[3541] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(2-羟乙基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[3542] 

[3543] 中间体626A

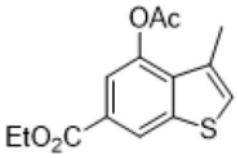
[3544] (Z)-3-乙氧基羰基-4-(4-甲基-2-噻吩基)丁-3-烯酸

[3545] 

[3546] 在室温下于氮气氛围下向4-甲基噻吩-2-甲醛(5g,39.63mmol)于叔丁醇(20mL)中的搅拌溶液中逐份添加t-BuOK(1M于THF中)(47mL,47.55mmol)及丁二酸二乙酯(13.8g,79.25mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成,且用水(100mL)稀释混合物,接着用HCl(2M)调整pH至6至7。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取所得混合物。将合并的有机萃取物用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(8g,79%)。LCMS(ESI,m/z):255$[M+H]^+$。

[3547] 中间体626B

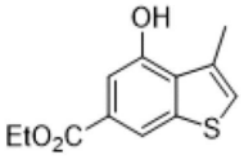
[3548] 4-乙酰氧基-3-甲基-苯并噻吩-6-甲酸乙酯

[3549] 

[3550] 在室温下于氮气氛围下向中间体626A(8g,31.46mmol)于乙酸酐(50mL)中的搅拌溶液中逐份添加NaOAc(11.6g,141.57mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。LCMS显示反应完成,且滤出固体。浓缩所得混合物。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(6g,68%)。LCMS(ESI,m/z):279$[M+H]^+$。

[3551] 中间体626C

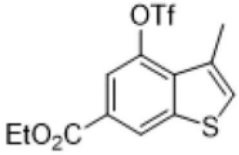
[3552] 4-羟基-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3553] 

[3554] 在室温下于氮气氛围下向中间体626B(6g,21.56mmol)于乙醇(50mL)中的搅拌溶液中逐份添加K_2CO_3(5.9g,43.12mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成,且滤出固体。浓缩所得混合物。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(4g,78%)。LCMS(ESI,m/z):237$[M+H]^+$。

[3555] 中间体626D

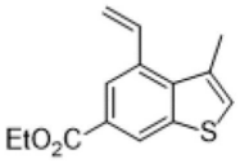
[3556] 3-甲基-4-(三氟甲基磺酰氧基)苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3557] 

[3558] 在0℃下于氮气氛围下向中间体626C(4g,16.93mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中逐份添加Et_3N(7.1mL,50.79mmol)及Tf_2O(4.27mL,25.39mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(100mL)来淬灭且用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(3.9g,62%)。LCMS(ESI,m/z):369$[M+H]^+$。

[3559] 中间体626E

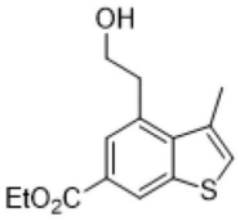
[3560] 3-甲基-4-乙烯基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3561] 

[3562] 在室温下于氮气氛围下向中间体626D(3.9g,10.59mmol)于1,4-二噁烷(80mL)及水(16mL)中的搅拌溶液中逐份添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼烷(3.3g,21.18mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.86g,0.74mmol)及K_3PO_4(8.98g,42.35mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在80℃下搅拌4h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(100mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(2.38g,91%)。LCMS(ESI,m/z):247$[M+H]^+$。

[3563] 中间体626F

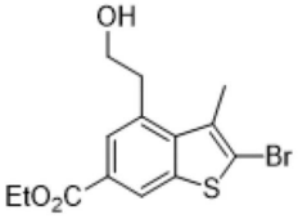
[3564] 4-(2-羟乙基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3565] 

[3566] 在0℃下于氮气氛围下向中间体626E(500mg,2.03mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐份添加BH_3(1M于THF中)(4mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过在0℃下添加水(30mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(300mg,55%)。LCMS(ESI,m/z):265$[M+H]^+$。

[3567] 中间体626G

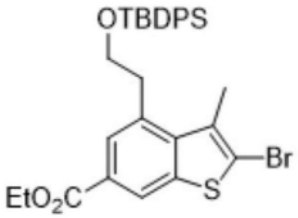
[3568] 2-溴-4-(2-羟乙基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3569] 

[3570] 在0℃下于氮气氛围下向中间体626F(300mg,1.13mmol)于氯仿(10mL)中的搅拌溶液中逐份添加Br_2(190mg,1.19mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(20mL)来淬灭且用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(260mg,66%)。LCMS(ESI,m/z):343$[M+H]^+$。

[3571] 中间体626H

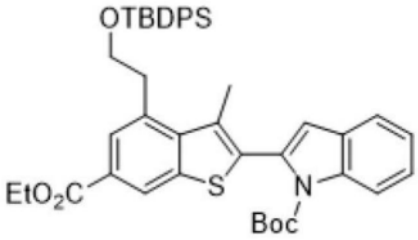
[3572] 2-溴-4-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3573] 

[3574] 在室温下于氮气氛围下向中间体626G(260mg,0.76mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐份添加咪唑(206mg,3.03mmol)及TBDPSCl(0.24mL,0.91mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(30mL)来淬灭且用DCM(3×30mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(400mg,90%)。LCMS(ESI,m/z):581$[M+H]^+$。

[3575] 中间体626I

[3576] 2-(4-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-6-(乙氧基羰基)-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

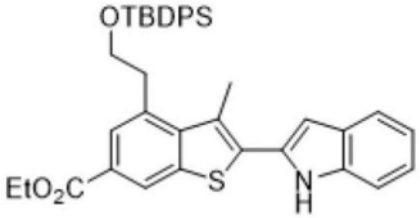
[3577] 

[3578] 在室温下于氮气氛围下向中间体626H(400mg,0.69mmol)于1,4-二噁烷(5mL)及水(1mL)中的搅拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(60mg,0.05mmol)、K_3PO_4(440mg,2.06mmol)及(1-叔丁氧基羰基吲哚-2-基)硼酸(197mg,0.76mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在80℃下搅拌4h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(490mg,99%)。LCMS(ESI,m/z):

718[M+H]$^+$。

[3579] 中间体626J

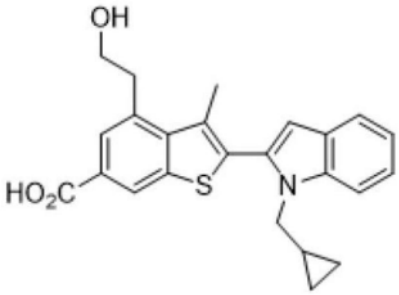
[3580] 4-(2-(叔丁基二苯基硅烷氧基)乙基)-2-(1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3581] 

[3582] 将中间体626I(490mg,0.68mmol)及硅胶(5g)溶解于适中DCM中。在密封搅拌之前,试剂应蒸发溶剂,且在90℃下于油浴中在真空条件下反应。在搅拌30分钟之后,LCMS及TLC显露反应完成。最终通过柱色谱使用乙酸乙酯作为洗脱剂纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(420mg,97%)。LCMS(ESI,m/z):618[M+H]$^+$。

[3583] 中间体626K

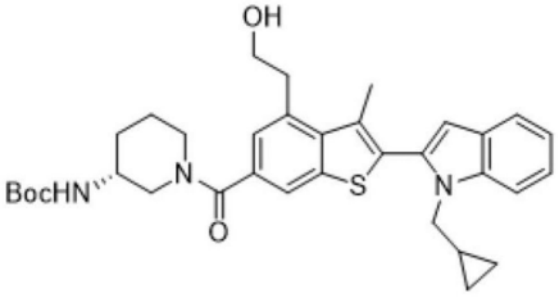
[3584] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(2-羟乙基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸

[3585] 

[3586] 在0℃下向中间体626J(460mg,0.74mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加NaH(53mg,2.23mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌0.5h。接着在0℃下于氮气氛围下向其逐份添加溴甲基环丙烷(150mg,1.12mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(5mL)来淬灭。通过对C18硅石的急骤柱色谱直接纯化混合物(移动相A:水(0.5% TFA),移动相B:乙腈;流动速率:100mL/分钟;梯度:于2分钟中30% B至40% B;UV:254/210nm),获得呈黄色油状物的标题化合物(130mg,43%)。LCMS(ESI,m/z):406[M+H]$^+$。

[3587] 中间体626L

[3588] (R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(2-羟乙基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

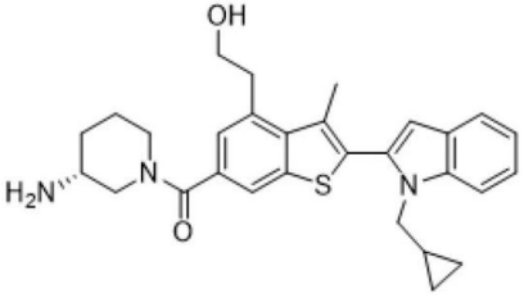
[3589] 

[3590] 在室温下于氮气氛围下向中间体626K(60mg,0.15mmol)于DMF(1.5mL)中的搅拌溶

液中逐份添加(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(44mg,0.22mmol)、HATU(84mg,0.22mmol)及DIEA(0.04mL,0.44mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(DCM/甲醇=20:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(75mg,86%)。LCMS(ESI,m/z):588[M+H]$^+$。

[3591] 实施例626

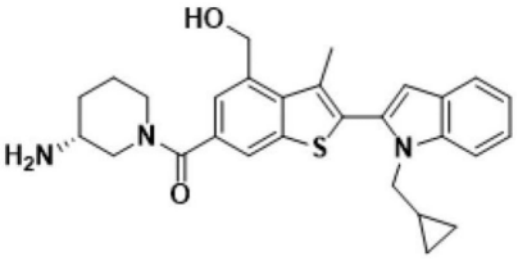
[3592] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(2-羟乙基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[3593] 

[3594] 在室温下于氮气氛围下向中间体626L(70mg,0.12mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。反应溶液在真空中浓缩,且使用制备型RP-HPLC纯化产物,得到呈白色固体状的标题化合物(29.6mg,50%)。LCMS m/z:488.25[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.736分钟(方法J)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ7.91(s,1H),7.62(d,J=7.9Hz,1H),7.59(d,J=8.2Hz,1H),7.29(s,1H),7.24(t,J=7.2Hz,1H),7.11(t,J=7.5Hz,1H),6.63(s,1H),4.34-4.16(m,1H),4.00(t,J=6.7Hz,3H),3.71(t,J=7.0Hz,2H),3.57-3.40(m,1H),3.32(t,J=7.0Hz,2H),3.28-3.11(m,3H),2.49(s,3H),2.09-1.97(m,1H),1.81-1.47(m,3H),1.01-0.89(m,1H),0.36-0.27(m,2H),0.11-0.01(m,2H)。

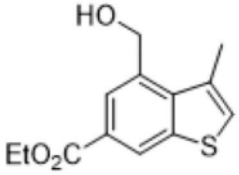
[3595] 实施例627

[3596] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(羟甲基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[3597] 

[3598] 中间体627A

[3599] 4-(羟甲基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

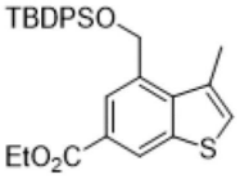
[3600] 

[3601] 在室温下于氮气氛围下向中间体626D(500mg,1.36mmol)于1,4-二噁烷(10mL)及水(2mL)中的搅拌溶液中逐份添加钾、乙酰氧基甲基(三氟)硼酸盐(488mg,2.71mmol)、Pd_2

$(dba)_3$(124mg,0.14mmol)、Ruphos(126mg,0.27mmol)及Na_2CO_3(431mg,4.07mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在100℃下搅拌12h。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(260mg,76%)。LCMS(ESI,m/z):251$[M+H]^+$。

[3602] 中间体627B

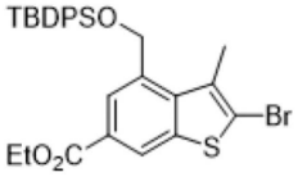
[3603] 4-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3604] 

[3605] 在室温下于氮气氛围下向中间体627A(260mg,1.04mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐份添加咪唑(282mg,4.15mmol)及TBDPSCl(0.32mL,1.25mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(30mL)来淬灭且用DCM(3×30mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(400mg,78%)。LCMS(ESI,m/z):489$[M+H]^+$。

[3606] 中间体627C

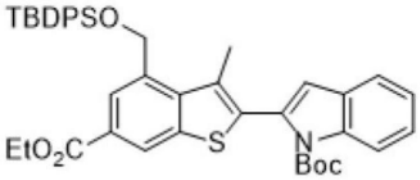
[3607] 2-溴-4-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3608] 

[3609] 在室温下于氮气氛围下向中间体627B(400mg,0.82mmol)于氯仿(5mL)中的搅拌溶液中逐份添加Br_2(0.11mL,0.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(30mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=4:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(360mg,77%)。LCMS(ESI,m/z):567$[M+H]^+$。

[3610] 中间体627D

[3611] 2-(4-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)-6-(乙氧基羰基)-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

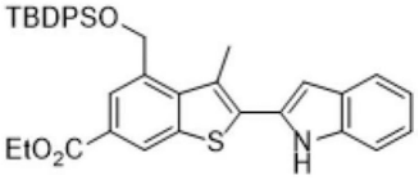
[3612] 

[3613] 在室温下于氮气氛围下向中间体627C(360mg,0.63mmol)于1,4-二噁烷(10mL)及水(2mL)中的搅拌溶液中逐份添加(1-叔丁氧基羰基吲哚-2-基)硼酸(331mg,1.27mmol)、K_3PO_4(403mg,1.9mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(53mg,0.06mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在80℃下搅拌4h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(30mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×

30mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯＝4:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(400mg,89%)。LCMS(ESI,m/z):704[M+H]$^+$。

[3614] 中间体627E

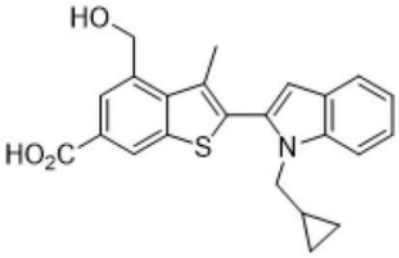
[3615] 4-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)-2-(1H-吲哚-2-基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸乙酯

[3616] 

[3617] 将中间体627D(400mg,0.57mmol)及硅胶(4g)溶解于适中DCM中。在密封搅拌之前,试剂应蒸发溶剂,且在90℃下于油浴中在真空条件下反应。在搅拌30分钟之后,LCMS及TLC显露反应完成。最终通过柱色谱使用乙酸乙酯作为洗脱剂纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(250mg,72.8%)。LCMS(ESI,m/z):604[M+H]$^+$。

[3618] 中间体627F

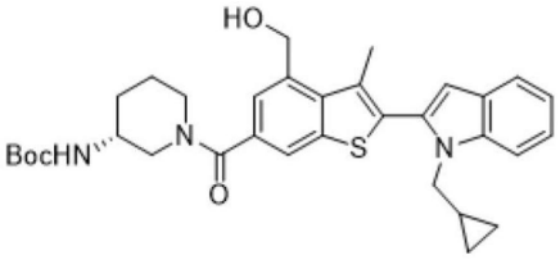
[3619] 2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(羟甲基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-甲酸

[3620] 

[3621] 在0℃下向中间体627E(100mg,0.17mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中逐份添加NaH(13mg,0.33mmol),且在氮气氛围下升温至室温。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。接着在0℃下逐份添加溴甲基环丙烷(44mg,0.33mmol),且在氮气氛围下升温至室温。将所得混合物在室温下搅拌2h。LCMS显示无起始物质。接着依次向混合物中添加甲醇(1mL)及NaOH(6mg,0.17mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。TLC显示反应完成,且混合物经浓缩以清除甲醇,且接着用氢氯酸调整至pH 5至6且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(DCM/甲醇＝10:1)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(41mg,63.2%)。LCMS(ESI,m/z):392[M+H]$^+$。

[3622] 中间体627G

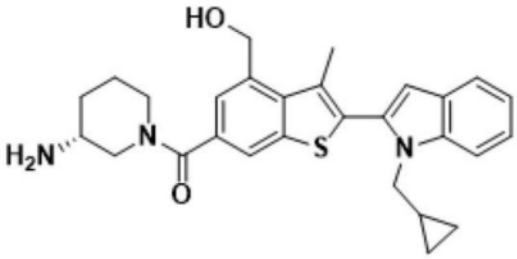
[3623] (R)-(1-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(羟甲基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3624] 

[3625] 在室温下于氮气氛围下向中间体627F(41mg,0.10mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中逐份添加HATU(59mg,0.16mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。接着在0℃下向其逐份添加DIEA(40mg,0.31mmol)及(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(31mg,0.16mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(DCM/甲醇=30:1)纯化粗产物,得到呈淡黄色油状物状的标题化合物(39mg,64.9%)。LCMS(ESI,m/z):574[M+H]$^+$。

[3626] 实施例627

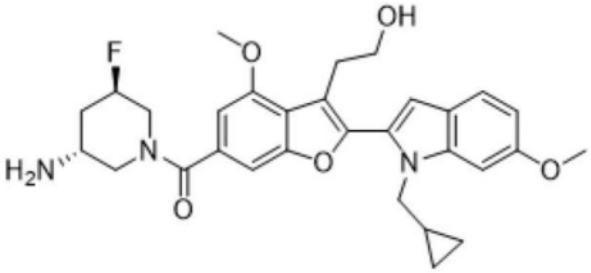
[3627] (R)-(3-氨基哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-(羟甲基)-3-甲基苯并[b]噻吩-6-基)甲酮

[3628] 

[3629] 在室温下于氮气氛围下向中间体627G(39mg,0.07mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中逐份添加TFA(0.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。通过LCMS监视反应,且在真空中浓缩混合物接着添加少量水、甲醇及甲醇钠,搅拌20分钟。TLC及LCMS显示反应完成,且使用制备型RP-HPLC纯化产物,得到呈白色固体状的标题化合物(12.4mg,38.4%)。LCMS m/z:474.30[M+H]$^+$。LCMS保留时间:1.737分钟(方法J)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4):δ7.97(d,J=1.3Hz,1H),7.60(d,J=7.9Hz,1H),7.57-7.49(m,2H),7.28-7.21(m,1H),7.10(t,J=7.3Hz,1H),6.61(s,1H),5.16(s,2H),4.05(d,J=6.7Hz,2H),3.50-3.35(m,2H),2.60(s,3H),2.25-2.16(m,1H),1.88-1.68(m,3H),1.11-1.01(m,1H),0.41-0.32(m,2H),0.11-0.04(m,2H)。

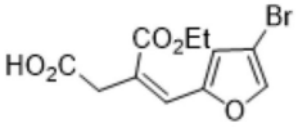
[3630] 实施例628

[3631] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮

[3632] 

[3633] 中间体628A

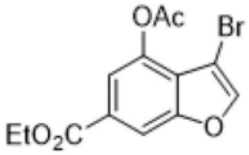
[3634] (Z)-4-(4-溴呋喃-2-基)-3-(乙氧基羰基)丁-3-烯酸

[3635] 

[3636] 向4-溴呋喃-2-甲醛(5g,28.7mmol)于叔丁醇(200mL)中的溶液中添加丁二酸二乙酯(20g,114.8mmol)及t-BuOK(1M于THF中)(57mL,57.4mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。用水(150mL)稀释混合物,接着用HCl(2M)调整至pH 6至7。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取所得混合物。将合并的有机萃取物用盐水(2×300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的标题化合物(5.2g,60%)。LCMS(ESI,m/z):303[M+H]$^+$。

[3637] 中间体628B

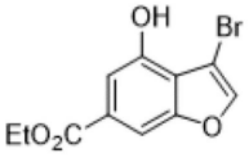
[3638] 4-乙酰氧基-3-溴苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3639] 

[3640] 向中间体628A(5.2g,17.1mmol)于Ac_2O(60mL)中的溶液中添加NaOAc(6.3g,77.4mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在70℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。滤出固体。在真空下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的标题化合物(3.4g,61%)。LCMS(ESI,m/z):327[M+H]$^+$。

[3641] 中间体628C

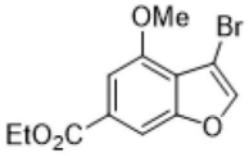
[3642] 3-溴-4-羟基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3643] 

[3644] 向中间体628B(3.4g,10.4mmol)于乙醇(50mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2.9g,20.8mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在70℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。滤出固体。在真空下浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(2g,67%)。LC/MS m/z:285[M+H]$^+$。

[3645] 中间体628D

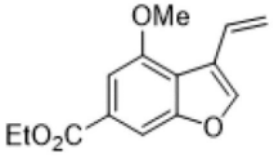
[3646] 3-溴-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3647] 

[3648] 向中间体628C(2g,7mmol)于DMF(25mL)中的溶液中添加K_2CO_3(2.9g,21mmol)及MeI(1.5g,10.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。滤出固体。浓缩所得混合物。通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.8g,86%)。LC/MS m/z:299$[M+H]^+$。

[3649] 中间体628E

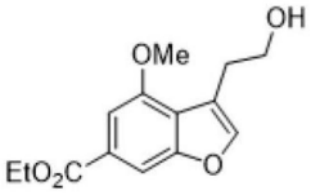
[3650] 4-甲氧基-3-乙烯基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3651] 

[3652] 在室温下于氮气氛围下向中间体628D(1.8g,6mmol)于1,4-二噁烷(30mL)及水(6mL)中的溶液中逐份添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼烷(1.8g,12mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(693mg,0.6mmol)及K_3PO_4(5.9g,24mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在80℃下搅拌4h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(1.2g,81%)。LC/MS m/z:247$[M+H]^+$。

[3653] 中间体628F

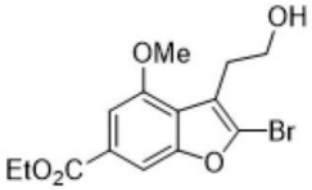
[3654] 3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3655] 

[3656] 在0℃下于氮气氛围下向中间体628E(1.2g,4.8mmol)于THF(30mL)的溶液中逐份添加BH_3(1M于THF中)(5.7mL,5.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。接着在0℃下于氮气氛围下向其添加H_2O_2(30%)(3mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过在0℃下添加Na_2SO_3(水溶液)(40mL)来淬灭且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用NaOH(1M)(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(700mg,55%)。LC/MS m/z:265$[M+H]^+$。

[3657] 中间体628G

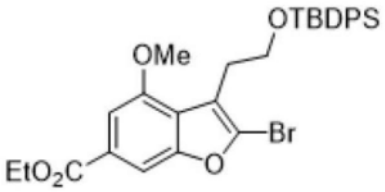
[3658] 2-溴-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3659] 

[3660] 在0℃下于氮气氛围下向中间体628F(700mg,2.6mmol)于三氯甲烷(10mL)中的溶液中逐份添加Br_2(437mg,2.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(30mL)来淬灭且用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(600mg,67%)。LC/MS m/z:343[M+H]$^+$。

[3661] 中间体628H

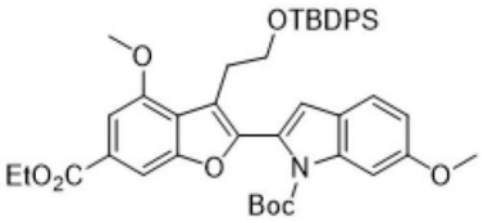
[3662] 2-溴-3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3663] 

[3664] 在0℃下于氮气氛围下向中间体628G(600mg,1.7mmol)于DCM(10mL)中的溶液中逐份添加咪唑(578mg,8.5mmol)及TBDPSCl(560mg,2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC及LCMS监视反应。反应物通过添加水(30mL)来淬灭且用DCM(3×30mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过硅石柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(950mg,96%)。LC/MS m/z:581[M+H]$^+$。

[3665] 中间体628I

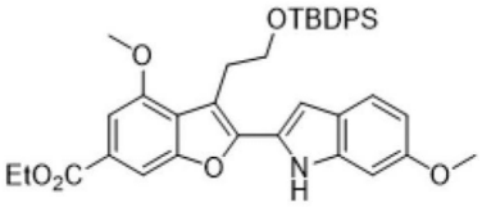
[3666] 2-(3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-6-(乙氧基羰基)-4-甲氧基苯并呋喃-2-基)-6-甲氧基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

[3667] 

[3668] 在氮气氛围下向中间体628H(150mg,0.26mmol)于THF(2ml)及水(1ml)的溶液中添加(1-叔丁氧基羰基-6-甲氧基-吲哚-2-基)硼酸(90mg,0.31mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(29mg,0.03mmol)及Na_2CO_3(54mg,0.52mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌6h。通过LCMS监视反应。用乙酸乙酯(3×1ml)萃取反应物。将合并的有机萃取物用水(3ml)及盐水(3ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(165mg,85%)。LC/MS m/z:748[M+H]$^+$。

[3669] 中间体628J

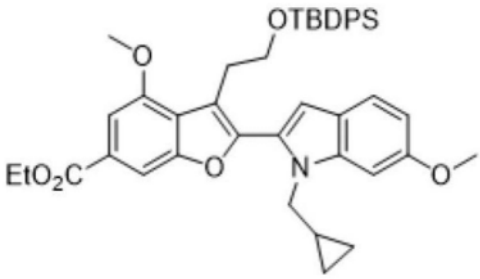
[3670] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-4-甲氧基-2-(6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3671] 

[3672] 向中间体628I(180mg,0.24mmol)于DCM中的溶液中添加硅胶(2g)且均匀地搅拌。接着在真空下移除DCM。将所得固体混合物在90℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:2)纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(150mg,96%)。LC/MS m/z:648[M+H]$^+$。

[3673] 中间体628K

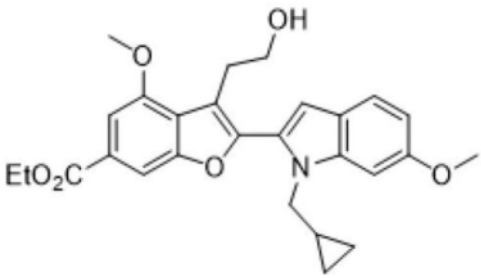
[3674] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3675] 

[3676] 在0℃下向中间体628J(70mg,0.11mmol)于DMF(2mL)中的溶液中逐份添加NaH(8mg,0.22mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。在0℃下向上述混合物逐滴添加溴甲基环丙烷(21mg,0.16mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监视反应。反应物通过添加水(10ml)来淬灭,用乙酸乙酯(3×10ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(30ml)及盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(75mg,97%)。LC/MS m/z:702[M+H]$^+$。

[3677] 中间体628L

[3678] 2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

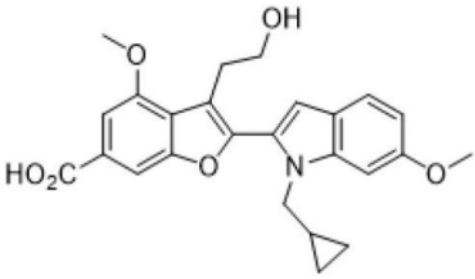
[3679] 

[3680] 向中间体628K(75mg,0.11mmol)于THF(2ml)的溶液中添加1M于THF(1ml)中的TBAF。将所得混合物在室温下搅拌隔夜。通过LCMS监视反应。在真空下浓缩混合物。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(45mg,88%)。LC/MS m/z:464[M+H]$^+$

[3681] 中间体628M

[3682] 2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋

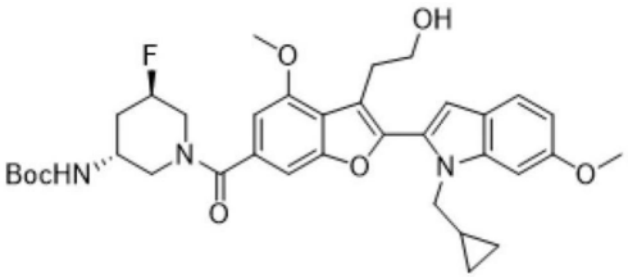
喃-6-甲酸

[3683] 

[3684] 向中间体628L(93mg,0.20mmol)于甲醇(2ml)中的溶液中添加NaOH(80mg,2.01mmol)于水(1ml)中的溶液。将所得混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。反应物通过添加水(5ml)来淬灭,用1M HCl(0.7ml)调整至pH 6至7,用乙酸乙酯(3×5ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:3)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(78mg,90%)。LC/MS m/z:436[M+H]$^+$

[3685] 中间体628N

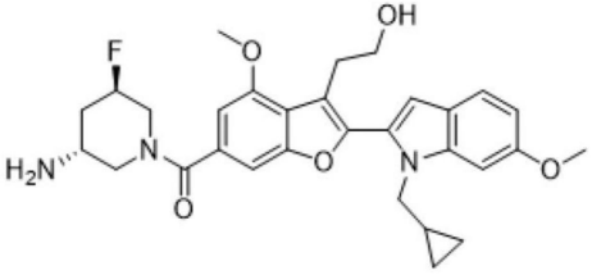
[3686] ((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3687] 

[3688] 向中间体628M(45mg,0.10mmol)于DMF(2ml)中的溶液中添加HATU(58mg,0.16mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。接着在0℃下于氮气氛围下向此上述混合物添加DIEA(0.05ml,0.31mmol)及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(27mg,0.12mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。反应物通过添加水(5ml)来淬灭,用乙酸乙酯(10ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(10ml)及盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:2)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(45mg,71%)。LC/MS m/z:636[M+H]$^+$

[3689] 实施例628

[3690] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮

[3691] 

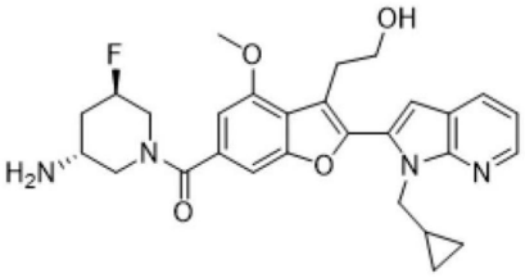
[3692] 向中间体628N(45mg,0.07mmol)于DCM(2ml)中的溶液中添加TFA(1ml)。将所得混

合物在室温下搅拌0.5h。通过LCMS监视反应。在真空下蒸发溶剂。通过制备型纯化粗产物，得到标题化合物(13.5mg,36%)。LC-MS m/z:536.2[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.528分钟(方法K)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 8.23(s,3H),7.28(s,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.03(t,J=7.9Hz,1H),6.91(s,1H),6.86(s,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),5.08-4.86(m,1H),4.82-4.65(m,2H),4.34(d,J=7.0Hz,2H),3.96(s,3H),3.94(s,3H),3.73(t,J=12.0Hz,2H),3.49-3.27(m,4H),2.95(t,J=12.0Hz,2H),2.45-2.31(m,1H),2.00-1.80(m,1H),1.08-0.98(m,1H),0.33-0.21(m,2H),0.12

[3693] -0.04(m,2H)。

[3694] 实施例629

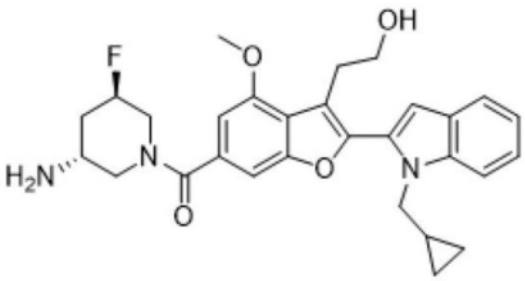
[3695] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮

[3696] 

[3697] 通过与实施例628类似的方法自共同中间体628H制备实施例629。通过制备型RP-HPLC纯化化合物,得到标题化合物(31.2mg,51%)。LC-MS m/z:507.3[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.217分钟(方法K)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 8.35-8.34(m,1H),8.15-8.12(m,1H),7.27-7.21(m,2H),7.05(s,1H),6.82(s,1H),5.18-4.64(m,2H),4.30(d,J=6.8Hz,2H),3.93(s,4H),3.75-3.72(m,2H),3.42-3.34(m,2H),3.03-3.00(m,3H),2.49-2.37(m,1H),1.94-1.77(m,1H),1.09-1.05(m,1H),0.33-0.29(m,2H),0.20-0.16(m,2H)。

[3698] 实施例630

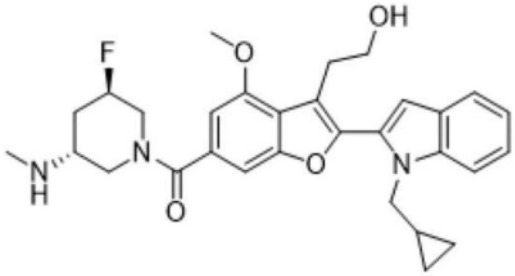
[3699] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮

[3700] 

[3701] 通过与实施例628类似的方法自共同中间体628H制备实施例630。通过制备型RP-HPLC纯化化合物,得到呈白色固体状的标题化合物(7.7mg,22%)。LC-MS m/z:506.2[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:2.119分钟(方法K)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 7.63(d,J=7.6Hz,2H),7.27-7.22(m,2H),7.13-7.11(m,1H),7.09-6.97(m,1H),6.82(s,1H),4.78-4.72(m,2H),4.63-4.37(m,1H),4.20(d,J=6.8Hz,2H),3.95(s,4H),3.77-3.72(m,2H),3.01-2.67(m,5H),2.14-1.95(m,3H),1.64-1.37(m,1H),1.12-1.07(m,1H),0.37-0.33(m,2H),0.20-0.16(m,2H)。

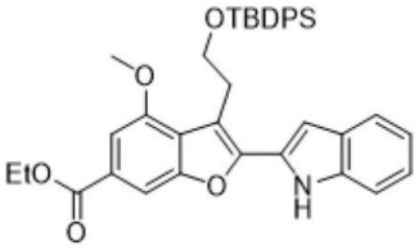
[3702] 实施例631

[3703] (2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)((3R,5R)-3-氟-5-(甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮

[3704] 

[3705] 中间体631A

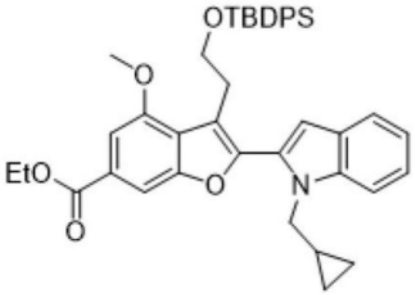
[3706] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3707] 

[3708] 向中间体628H(142mg,0.48mmol)及2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚(175mg,0.72mmol)于THF(7ml)及水(1.5ml)的溶液中添加Na_2CO_3(126mg,1.19mmol)及Pd(dppf)Cl_2(20mg,0.03mmol)。在氮气氛围下将混合物在80℃下搅拌18h。通过LCMS监视反应。在真空下浓缩所得溶液。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的标题化合物(210mg,71%)。LC/MS m/z:618$[M+H]^+$。

[3709] 中间体631B

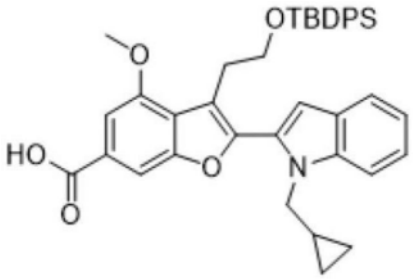
[3710] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3711] 

[3712] 向中间体631A(210mg,0.34mmol)于DMF(3ml)中的溶液中添加Cs_2CO_3(223mg,0.68mmol)及(溴甲基)环丙烷(69mg,0.51mmol)。将混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。通过对C18硅石的急骤柱色谱纯化混合物,得到呈黄色油状物的标题化合物(220mg,96%)。LC/MS m/z:672$[M+H]^+$。

[3713] 中间体631C

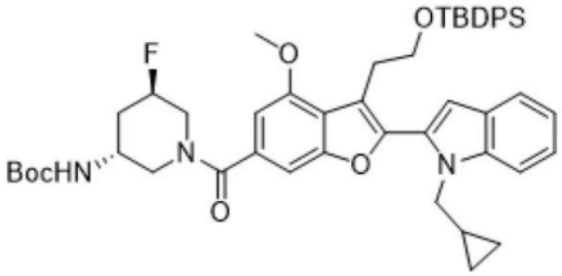
[3714] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸

[3715] 

[3716] 向中间体631B(220mg,0.33mmol)于THF(3ml)及甲醇(0.20ml)中的溶液中添加NaOH(39mg,1.64mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。用1M HCl将所得溶液调整至pH 6至7。用DCM/MeOH(10:1)(3×10ml)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物(200mg,94%)。LC/MS m/z:644[M+H]$^+$。

[3717] 中间体631D

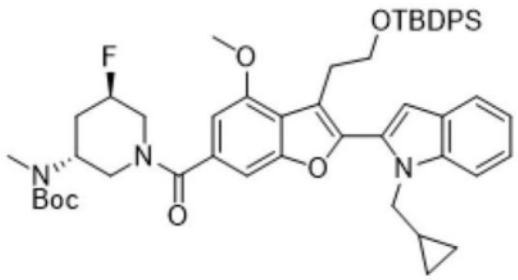
[3718] ((3R,5R)-1-(3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3719] 

[3720] 在室温下向中间体631C(200mg,0.31mmol)及DIEA(0.16ml,0.93mmol)于DMF(5ml)中的溶液中添加HATU(177mg,0.47mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。接着在室温下将上述所得混合物逐滴添加至((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(67.8mg,0.31mmol)于DMF(1ml)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。接着反应物通过添加水(20ml)来淬灭且用乙酸乙酯(20ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×20ml)及盐水(2×20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(乙酸乙酯)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(180mg,69%)。LC/MS m/z:844[M+H]$^+$。

[3721] 中间体631E

[3722] ((3R,5R)-1-(3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

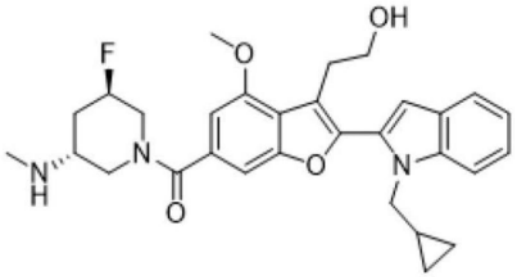
[3723] 

[3724] 在0℃下向中间体631D(110mg,0.13mmol)于DMF(3ml)中的溶液中逐份添加NaH(10mg,0.39mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h。在0℃下向上述混合物逐滴添加MeI

(0.01ml,0.20mmol)。在氮气氛围下将所得混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。反应物通过添加水(10ml)来淬灭,用乙酸乙酯(10ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×10ml)及盐水(2×10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(乙酸乙酯)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(100mg,90%)。LC/MS m/z:858[M+H]$^+$。

[3725] 实施例631

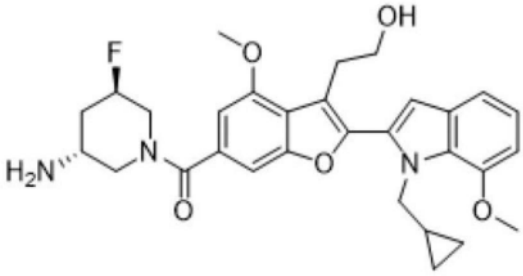
[3726] (2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)((3R,5R)-3-氟-5-(甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮

[3727] 

[3728] 在0℃下向中间体631E(100mg,0.13mmol)于THF(2ml)中的溶液中添加HF-Py(13mg,0.13mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。在真空下浓缩所得溶液。使用RP-HPLC纯化由此获得的粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(33.9mg,50%)。LC-MS m/z:520[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.640分钟(方法K)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δppm 7.64(s,1H),7.53(d,J=8Hz,1H),7.29-7.25(m,2H),7.14-7.1(m,1H),6.92(s,2H),5.07-4.88(m,2H),4.24(d,J=6.8Hz,3H),4.04(s,3H),3.94-3.9(m,2H),3.63-3.50(m,2H),3.18-3.15(m,2H),3.15-3.01(m,1H),2.88-2.83(m,3H),2.65(s,1H),2.00-1.16(m,1H),1.17-1.14(m,1H),0.42-0.38(m,2H),0.19-0.16(m,2H)。

[3729] 实施例632

[3730] ((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮

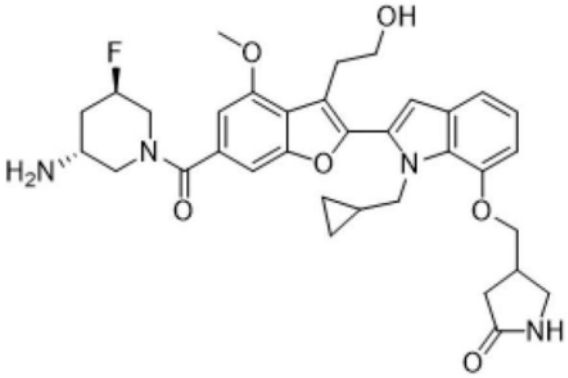
[3731] 

[3732] 通过与实施例628类似的程序自共同中间体628H制备实施例632。通过RP-HPLC纯化化合物,得到标题化合物(18.9mg,50%)。LC-MS m/z:536.2[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.622分钟(方法K)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 8.23(s,3H),7.28(s,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.03(t,J=7.9Hz,1H),6.91(s,1H),6.86(s,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),5.08-4.86(m,1H),4.82-4.65(m,2H),4.34(d,J=7.0Hz,2H),3.96(s,3H),3.94(s,3H),3.73(t,J=12.0Hz,2H),3.49-3.27(m,4H),2.95(t,J=12.0Hz,2H),2.45-2.31(m,1H),2.00-1.80(m,1H),1.08-0.98(m,1H),0.33-0.21(m,2H),0.12-0.04(m,2H)

[3733] 实施例633

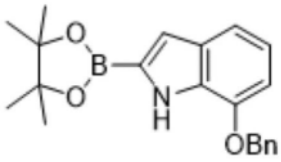
[3734] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并

呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3735] 

[3736] 中间体633A

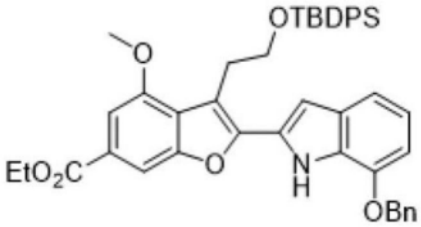
[3737] 7-(苯甲氧基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吲哚

[3738] 

[3739] 在氮气氛围下向7-(苯甲氧基)-1H-吲哚(500mg,2.24mmol)于己烷(20ml)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(28mg,0.22mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1,3,2-二氧硼烷(514mg,2.02mmol)、4,4-二-叔丁基-2,2-二吡啶基(29mg,0.11mmol)及双(1,5-环辛二烯)二-μ-甲氧基二铱(I)(73mg,0.11mmol)。将混合物在室温下搅拌隔夜。通过LCMS监视反应。在真空下浓缩所得溶液。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(400mg,51%)。LC/MS m/z:350[M+H]$^+$。

[3740] 中间体633B

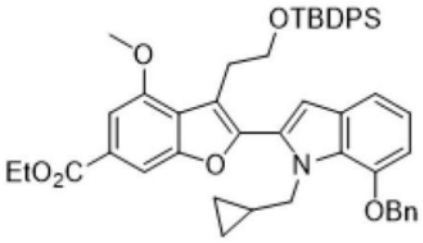
[3741] 2-(7-(苯甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3742] 

[3743] 在氮气氛围下向中间体633A(400mg,1.14mmol)于THF(10ml)及H_2O(2ml)中的溶液中添加中间体628H(793mg,1.37mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(127mg,0.11mmol)及Na_2CO_3(242mg,2.28mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌隔夜。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(30ml)来淬灭且用乙酸乙酯(30ml)萃取,用盐水(10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(650mg,98%)。LC/MS m/z:724[M+H]$^+$。

[3744] 中间体633C

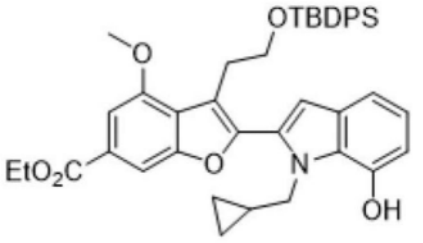
[3745] 2-(7-(苯甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3746] 

[3747] 向中间体633B(650mg,0.89mmol)于DMF(8ml)中的溶液中添加(溴甲基)环丙烷(180mg,1.33mmol)及Cs_2CO_3(870mg,2.67mmol)。将所得溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(30ml)来淬灭且用乙酸乙酯(30ml)萃取,用水(2×30ml)及盐水(2×30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=10:1)纯化粗产物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(623mg,90%)。LC/MS m/z:778$[M+H]^+$。

[3748] 中间体633D

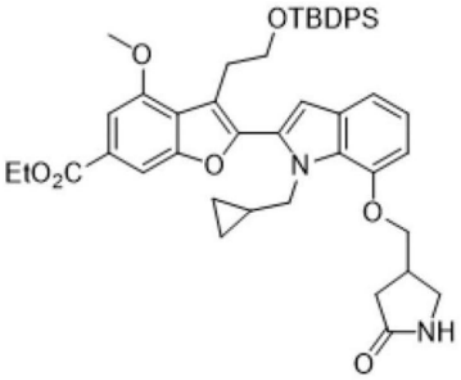
[3749] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-7-羟基-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3750] 

[3751] 在氮气氛围下向中间体633C(623mg,0.80mmol)于甲醇(10ml)中的溶液中添加Pd/C(125mg)。在氢气氛围下将混合物在室温下搅拌隔夜。滤出固体,且在真空下蒸发溶剂。通过柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(396mg,72%)。LC/MS m/z:688$[M+H]^+$。

[3752] 中间体633E

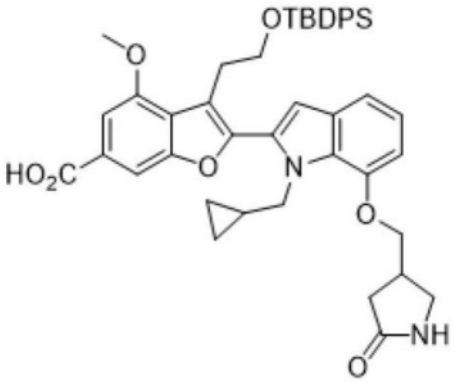
[3753] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

[3754] 

[3755] 在氮气氛围下向中间体633D(180mg,0.26mmol)于丙酮(3ml)中的溶液中添加4-(溴甲基)吡咯烷-2-酮(93mg,0.52mmol)及Cs_2CO_3(256mg,0.78mmol)。将混合物在60℃下搅拌隔夜。通过LCMS监视反应。在真空下浓缩反应混合物。通过柱色谱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(130mg,64%)。LC/MS m/z:785$[M+H]^+$。

[3756] 中间体633F

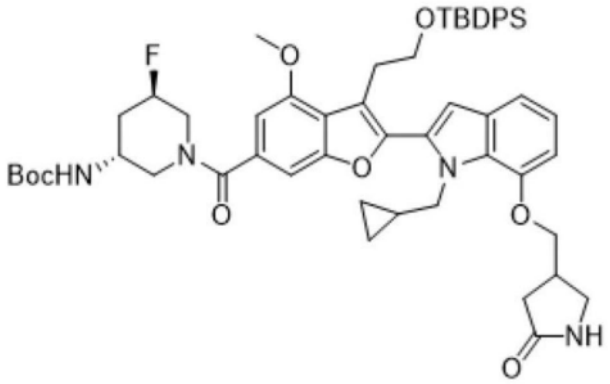
[3757] 3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸

[3758] 

[3759] 向中间体633E(125mg,0.16mmol)于THF(1.2ml)及水(0.4ml)的溶液中添加LiOH(11mg,0.48mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌隔夜。通过LCMS监视反应。用HCl(1M)将所得溶液调整至pH 5至6。用DCM/MeOH(10:1)(3×10ml)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水(30ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩,得到呈黄色油状物的标题化合物(110mg,91%)。LC/MS m/z:757[M+H]$^+$。

[3760] 中间体633G

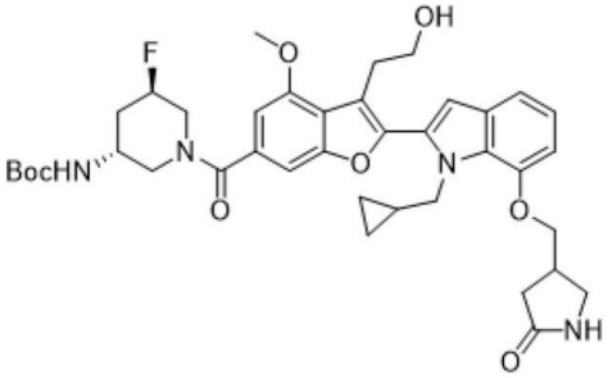
[3761] ((3R,5R)-1-(3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3762] 

[3763] 向中间体633F(110mg,0.14mmol)于DMF(2ml)中的溶液中添加HATU(94mg,0.25mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。向上述混合物添加DIEA(0.1ml,0.57mmol)及((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(47mg,0.21mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(10ml)来淬灭且用乙酸乙酯(2×10ml)萃取。将合并的有机萃取物用水(2×20ml)及盐水(2×20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(DCM/MeOH=15:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(127mg,95%)。LC/MS m/z:957[M+H]$^+$。

[3764] 中间体633H

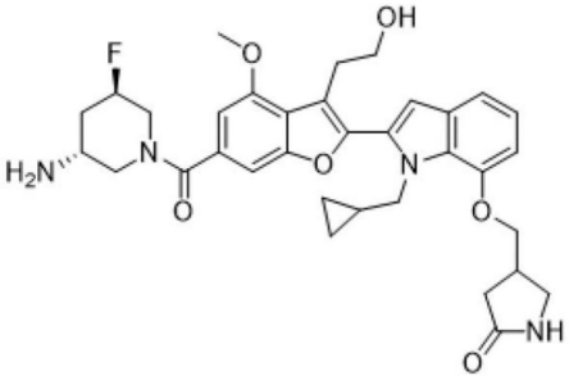
[3765] ((3R,5R)-1-(2-(1-(环丙基甲基)-7-((5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[3766] 

[3767] 向中间体633G(127mg,0.13mmol)于THF(1ml)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中)(2ml)。将所得溶液在室温下搅拌隔夜。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(10ml)来淬灭且用乙酸乙酯(10ml)萃取,用水(5×10ml)及盐水(5×10ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过柱色谱(DCM/MeOH=10:1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的标题化合物(76mg,81%)。LC/MS m/z:719[M+H]$^+$。

[3768] 实施例633

[3769] 4-(((2-(6-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-2-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-7-基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3770] 

[3771] 向中间体633H(70mg,0.1mmol)于DCM(2ml)中的溶液中添加TFA(0.7ml)。将所得溶液在室温下搅拌0.5h。通过LCMS监视反应。在真空下蒸发溶剂。将混合物产物用MeOH稀释且用饱和碳酸氢钠溶液碱化至pH8。将所得溶液在室温下搅拌0.5h。通过LCMS监视反应。反应物接着通过添加水(10ml)来淬灭且用DCM/MeOH(10:1)(3×10ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。通过RP-HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(39.9mg,64%)。LC-MS m/z:619.4[M+H]$^+$。LC-MS保留时间:1.480分钟(方法K)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ7.25(t,J=8.4Hz,2H),7.02(t,J=7.8Hz,1H),6.91(s,1H),6.82(t,J=7.8Hz,2H),5.19-4.63(m,2H),4.33(d,J=6.0Hz,2H),4.16(d,J=6.3Hz,2H),3.96(s,3H),3.73(t,J=6.9Hz,2H),3.54-3.37(m,4H),3.25-3.19(m,1H),2.98-2.94(m,4H),2.52-2.37(m,2H),2.23-2.13(m,1H),1.99-1.71(m,1H),1.10-0.97(m,1H),0.32-0.23(m,2H).0.07--0.02(m,2H)。

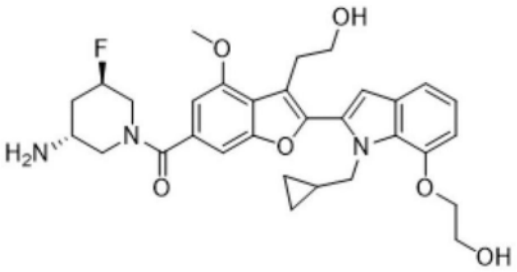
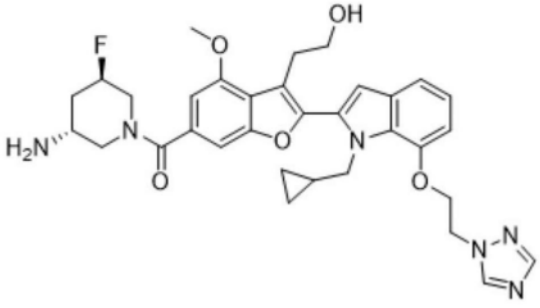
[3772] 遵循与实施例633的化合物类似的制备程序通过中间体633D与适当烷基卤化物的烷化来获得表58中的实施例634至639的化合物。

[3773] 表58.

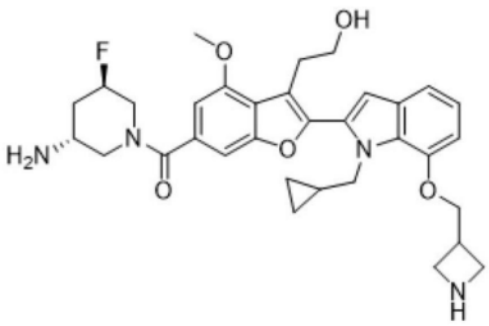
[3774]

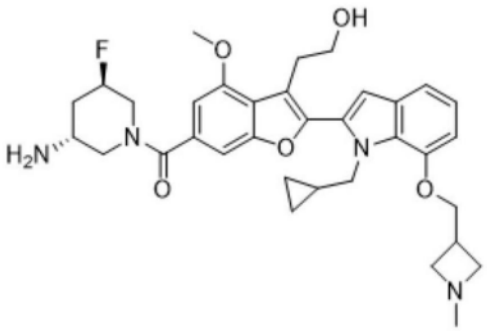
实施例	结构	名称 分析资料：LC-MS m/z [M+H]+；LC-MS保留时间(LC-MS方法)；^{1}H NMR (MHz，溶剂)

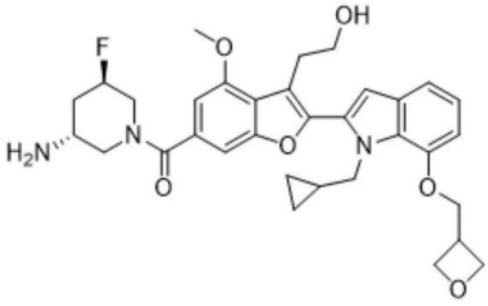
[3775]

634		((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(2-羟基乙氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：566.1，1.477分钟（方法K）；（400MHz, DMSO-d_6）δ ppm 8.34 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.77 (m, 4H), 4.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 4H), 3.44 - 3.36 (m, 3H), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 1H), 0.27 - 0.15 (m, 4H)。
635		(2-(7-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料：617.3；1.426分钟（方法K）；（400 MHz, DMSO-d_6）：δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.51 - 8.21 (m, 3H),

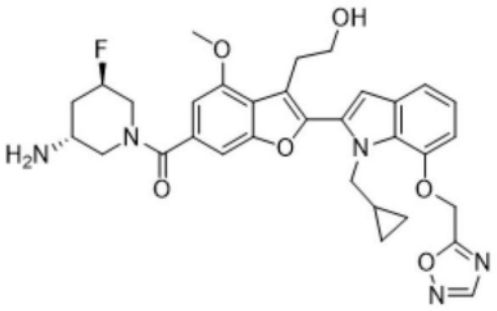
[3776]

		8.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 5.16 - 4.85 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 4H), 4.14 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.30 (m, 2H), 3.07 - 2.87 (m, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.04- 1.80 (m, 1H), 0.84 - 0.73 (m, 1H), 0.21- 0.11 (m, 2H), -0.05 - -0.14 (m, 2H)。
636		((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(7-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：519.2；1.325分钟(方法K)；(400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.20 (s, 2H), 8.43 - 8.12 (m, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 5.20 - 4.51 (m, 4H), 4.44 - 4.24 (m, 4H), 4.16 - 4.04 (m, 2H),

			3.97 (s, 3H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 3.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.32 - 0.23 (m, 2H), 0.08 - 0.01 (m, 2H)。
[3777]	637		((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料: 605.3; 1.337分钟(方法K); (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10.7 - 10.9 (m, 1H), 8.62 -8.15 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 5.31 - 4.58 (m, 3H), 4.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 4H), 4.17 - 3.99 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H), 0.34 - 0.22 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m,

			2H)。
[3778]	638		((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-7-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)甲酮 分析资料：592.1；1.538分钟（方法K）；（400MHz, DMSO-d_6）δ ppm 8.61 - 8.32 (m, 3H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 3H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.58 - 4.55 (m, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 3H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 3H), 2.98 - 2.95 (m, 3H), 2.42 -2.37(m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 1H), 0.29 - 0.25 (m, 2H), 0.05 - 0.04 (m, 2H)。

[3779]

639		(2-(7-((1,2,4-噁二唑-5-基)甲氧基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-3-(2-羟乙基)-4-甲氧基苯并呋喃-6-基)((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)甲酮 分析资料: 602.3; 1.074分钟(方法K); (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 - 8.02 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.02 - 7.01 (m, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 2H),6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 - 4.72 (m, 4H), 4.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.75 - 3.72 (m, 3H), 3.68 - 3.51 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 1H), 0.25 - 0.23 (m, 2H), 0.15 - 0.13 (m, 2H)

[3780] 6.生物分析

[3781] 使用下文所描述的分析方案分析本发明化合物作为PAD4的抑制剂。

[3782] RFMS人类PAD4功能分析1:

[3783] 将化合物溶解于100％ DMSO中以达成10mM化合物浓度。将化合物储备溶液储存在RT下。在DMSO中制备一系列稀释液且用20μL混合体积混合8次。分析中化合物的最终最高浓度为50μM。最终分析条件如下:

[3784] 反应体积:26μl

[3785] 分析缓冲液:25mM hepes,pH 7.5,5mM NaCl,1mM DTT,0.2mg/mL BSA,0.01％ CHAPS,50μM钙,及5μM TPEN

[3786] 最终浓度:5nM hPAD4酶,250μM BAEE,及0.5％ DMSO

[3787] 总培育时间:在37℃下预培育化合物及酶30分钟,90分钟酶/底物反应,在37℃下与苯基乙二醛反应30分钟

[3788] 停止溶液:含40μl 5％ TCA的ACN

[3789] 在分析缓冲液中将0.13μL化合物溶液添加至13μL 10nM PAD4。30分钟之后,将13μl的500μM BAEE添加于25mM hepes,pH 7.5,5mM NaCl,1mM DTT,0.2mg/ml BSA,0.01%CHAPS,50μM钙,添加5μM TPEN且在37℃下培育反应物90分钟。通过添加15μl 6.1N TCA淬灭酶反应,100%最终浓度为20%,接着添加35μl的8.5mM苯基乙二醛(最终浓度4mM)且在37℃下培育反应物30分钟。

[3790] 在30分钟之后,将培养盘短暂离心以移除所有沉淀。用等体积含有内标(经修饰的瓜氨酸)的甲醇淬灭酶反应。将样本装载至速射RF300系统(Agilent)上,其中首先将其吸引1000ms,且接着使用含有0.01%甲酸的乙腈混合物直接装载至C18分离滤筒中以供3000ms去盐。移动相的流动速率为1.5ml/分钟。一旦自滤筒洗脱样本,使用含有0.01%甲酸的乙腈的移动相在1.25ml/分钟的流动速率下将样本移动至质谱仪中,持续4000ms。装备有ESI的Sciex API5500三重四极质谱仪(Applied Biosystems)用于分析肽基瓜氨酸及内标离子。

[3791] 以m/z 424.5至350.4及m/z 293至247分别监视产物的MRM转变及内标。各转变的停留时间设定在200ms,且ESI电压在5500下、在400℃的源温度下使用。使用速射积分器软件对各转变的萃取离子峰求积分。用内标归一化分析物的峰值面积。

[3792] 对于既定化合物实施例,下表59展示速射质谱(RFMS)分析中的人类PAD4(hPAD4)IC_{50}。

[3793] 表59.PAD4活性

[3794]

实施例	hPAD4 RFMS IC_{50} (μM)
1	0.280
2	0.380
3	0.060

[3795]

4	0.068
5	0.027
6	0.032
7	0.412
8	0.037
9	0.120
10	0.159
11	1.373
12	2.324
13	0.163
14	0.906
15	0.526
16	0.407
17	0.075
18	0.570
19	0.168
20	0.116
21	0.091
22	2.155
23	0.108
24	0.031
25	0.017
26	0.449
27	0.022
28	NA
29	1.020
30	0.084
31	0.065
32	0.414
33	0.534

[3796]

34	0.042
35	0.139
36	0.782
37	3.614
38	0.158
39	0.087
40	0.025
41	0.085
42	0.009
43	0.150
44	1.485
45	0.101
46	0.041
47	1.482
48	0.326
49	0.036
50	0.074
51	0.109
52	0.882
53	0.446
54	0.358
55	0.543
56	0.468
57	0.781
58	0.083
59	0.291
60	0.083
61	NA
62	0.028
63	0.227

[3797]

64	0.055
65	0.025
66	0.059
67	0.023
68	0.026
69	0.019
70	0.015
71	0.022
72	0.067
73	0.605
74	0.425
75	0.166
76	0.096
77	0.077
78	0.143
79	0.212
80	1.609
81	0.384
82	0.368
83	0.384
84	0.610
85	0.327
86	0.219
87	2.316
88	1.678
89	0.048
90	0.012
91	0.602
92	0.672
93	0.220

[3798]

94	0.934
95	0.133
96	0.588
97	0.030
98	0.014
99	0.307
100	0.036
101	0.011
102	0.012
103	0.034
104	0.025
105	0.107
106	0.208
107	0.240
108	0.907
109	0.292
110	1.037
111	15.000
112	0.572
113	0.283
114	3.975
115	3.371
116	22.841
117	15.000
118	0.157
119	0.084
120	0.250
121	1.499
122	0.068
123	0.896

[3799]

123	0.286
125	0.413
126	0.122
127	0.098
128	4.344
129	0.376
130	0.038
131	0.146
132	0.476
133	0.129
134	0.212
135	0.233
136	0.705
137	0.071
138	0.252
139	0.198
140	0.346
141	0.179
142	0.642
143	0.588
144	0.164
145	0.285
146	1.210
147	0.954
148	0.442
149	0.111
150	0.187
151	0.325
152	0.192
153	0.628

[3800]

154	1.013
155	1.070
156	0.173
157	0.095
158	1.252
159	1.213
160	0.048
161	0.487
162	2.288
163	5.588
164	0.625
165	0.198
166	0.056
167	0.045
168	0.047
169	0.181
170	0.135
171	0.076
172	8.773
173	0.090
174	0.204
175	0.83
176	0.229
177	0.069
178	0.153
179	0.035
180	0.220
181	0.269
182	0.923
183	0.088

[3801]

184	0.050
185	0.025
186	0.056
187	1.550
188	0.081
189	0.030
190	0.058
191	0.020
192	0.093
193	0.334
194	1.800
195	0.363
196	0.384
197	0.317
198	3.263
199	3.363
201	1.967
202	1.063
203	0.012
204	0.039
205	0.06
206	0.07
207	0.15
208	0.14
209	1.08
210	0.49
211	1.05
212	1.69
213	0.68
214	0.15

[3802]

215	0.61
216	0.27
217	0.26
218	0.55
219	0.46
220	4.34
221	0.51
222	1.01
223	0.13
224	1.07
225	0.08
226	0.05
227	0.95
228	0.93
229	0.13
230	0.32
231	0.46
232	0.90
233	0.62
234	1.14
235	0.25
236	0.95
237	0.25
238	0.42
239	0.07
240	0.18
241	0.02
242	0.09
243	4.12
244	0.07

[3803]

245	0.07
246	0.13
247	0.12
248	0.06
249	0.08
250	0.09
251	0.18
252	0.79
253	0.29
254	0.32
255	0.25
256	0.33
257	0.06
258	0.22
259	0.02
260	0.22
261	0.42
262	0.12
263	0.09
264	0.01
265	0.11
266	0.28
267	0.05
268	0.04
269	0.54
270	2.11
271	2.07
272	3.81
273	2.42
274	0.27

[3804]

275	0.12
276	2.77
277	0.22
278	0.39
279	0.20
280	1.09
281	0.14
282	0.17
283	0.33
284	1.86
285	1.27
286	0.54
287	1.28
288	0.08
289	3.58
290	2.72
291	5.89
292	2.35
293	0.08
294	0.20
295	0.02
296	0.85
297	0.19
298	0.21
299	0.02
300	0.10
301	0.03
302	0.12
303	0.24
304	0.01

[3805]

305	0.04
306	0.03
307	0.07
308	0.05
309	0.40
310	0.40
311	0.21
312	0.06
313	0.10
314	0.04
315	0.34
316	0.25
317	0.51
318	0.31
319	0.05
320	0.15
321	15.00
322	0.50
323	0.14
324	0.11
325	1.54
326	0.20
327	0.07
328	0.12
329	0.05
330	0.15
331	0.06
332	0.02
333	0.02
334	0.12

[3806]

335	0.06
336	0.15
337	0.02
338	0.05
339	0.03
340	0.08
341	0.04
342	0.93
343	0.05
344	0.47
345	0.79
346	0.06
347	0.29
348	0.14
349	0.10
350	0.03
351	0.10
352	0.81
353	0.61
354	0.15
355	0.02
356	2.78
357	0.05
358	0.42
359	0.24
360	0.45
361	0.30
362	0.43
363	2.28
364	1.09

[3807]

365	0.72
366	0.87
367	1.00
368	2.80
369	0.02
370	0.13
371	1.07
372	0.19
373	0.20
374	2.84
375	1.36
376	0.12
377	0.09
378	0.45
379	0.16
380	0.14
381	0.02
382	0.15
383	0.04
384	0.20
385	0.27
386	0.08
387	0.23
388	0.07
389	0.03
390	0.005
391	0.01
392	0.003
393	0.25
394	0.01

[3808]

395	0.14
396	0.11
397	0.04
398	0.04
399	0.05
400	0.66
401	0.02
402	0.06
403	0.46
404	0.03
405	0.02
406	0.09
407	0.03
408	0.04
409	0.04
410	0.09
411	0.11
412	0.01
413	0.03
414	0.26
415	0.46
416	0.56
417	5.06
418	1.71
419	8.25
420	0.29
421	0.08
422	0.40
423	0.15
424	0.08

[3809]

425	0.05
426	0.05
427	0.02
428	0.03
429	0.04
430	0.08
431	0.13
432	0.20
433	0.14
434	0.25
435	0.38
436	0.30
437	0.11
438	0.03
439	0.03
440	0.06
441	0.06
442	0.03
443	0.13
444	0.01
445	0.16
446	0.13
447	0.17
448	0.07
449	0.05
450	0.05
451	0.01
452	0.03
453	0.01
454	0.55

[3810]

455	0.27
456	0.03
457	0.03
458	0.08
459	0.14
460	0.07
461	0.08
462	0.03
463	0.10
464	0.18
465	0.13
466	0.19
467	0.02
468	0.10
469	0.18
470	0.01
471	0.09
472	0.06
473	0.003
474	0.07
475	0.02
476	0.03
477	0.02
478	0.13
479	0.39
480	0.14
481	0.12
482	0.06
483	0.15
484	0.15

[3811]

485	0.15
486	0.07
487	0.20
488	0.25
489	0.07
490	0.15
491	1.31
492	0.13
493	0.11
494	0.02
495	0.33
496	0.02
497	0.04
498	0.07
499	0.15
500	0.24
501	0.13
502	0.07
503	0.06
504	0.11
505	0.06
506	0.07
507	0.17
508	0.04
509	0.35
511	0.01
514	0.06
515	0.06
516	1.04
517	0.06

[3812]

518	0.26
519	0.04
520	0.22
521	6.05
522	15.00
523	0.40
524	0.28
525	0.09
526	0.26
527	0.05
528	15.00
529	1.53
530	0.03
531	0.58
532	1.01
533	0.52
534	0.44
535	0.07
536	2.52
537	0.07
538	0.04
539	0.13
540	1.10
541	2.53
542	0.58
543	0.63
544	1.07
545	0.26
546	0.56
547	0.49

[3813]

548	0.17
549	0.01
550	0.05
551	0.16
552	0.10
553	0.09
554	0.06
555	0.03
556	0.02
557	0.01
558	0.10
559	0.08
560	0.16
561	0.64
562	0.14
563	0.07
564	0.04
565	0.02
566	0.01
567	0.02
568	0.06
569	0.02
570	0.18
571	0.03
572	0.08
573	0.11
574	0.02
575	0.06
576	0.19
577	0.15

[3814]

578	0.19
579	0.24
580	0.06
581	0.03
582	0.30
583	1.61
584	0.05
585	0.07
586	0.15
587	1.12
588	0.23
589	0.06
590	0.03
591	0.03
592	0.03
593	0.11
594	0.39
595	1.28
596	7.39
597	0.01
598	0.02
599	0.02
600	0.03
601	0.03
602	0.03
603	0.10
604	0.03
605	0.07
606	0.05
607	0.05

[3815]

608	0.01
609	0.04
610	0.43
611	1.56
612	2.96
613	0.25
614	0.06
615	0.07
616	0.02
617	0.01
618	0.05
619	0.04
620	0.45
621	0.14

[3816] RFMS人类PAD4功能分析2:

[3817] 化合物制备:

[3818] 将储用化合物溶解且储存在100％ DMSO中。经由在DMSO中以3倍间隔连续稀释来制备化合物溶液,其中各分析中最高化合物浓度为20μM。通过使用声学分配器将0.25μl的化合物溶液自化合物培养盘转移至分析培养盘。

[3819] 最终分析条件:

[3820] 总反应体积:25μl

[3821] 分析缓冲液:100HEPES pH 7.4,200mM NaCl,2mM $CaCl_2$,5mM DTT

[3822] 35nM重组人类PAD4

[3823] 500μM TSTGGRQGSHH肽

[3824] 1.2％ DMSO

[3825] 停止溶液:10％甲酸

[3826] 在室温下培育反应混合物30分钟。10μl反应混合物中的各者接着在微量滴定盘中与40μl的10％甲酸混合。培养盘在运出之前于干冰上在-80℃下冷冻以供速射质谱分析。

[3827] 将解冻样本装载至速射300系统(Agilent)上,其中首先将其吸引250ms,且接着使用含有0.09％甲酸/0.01％三氟乙酸的水的移动相装载至Agilent“C”(C18)滤筒上以1.5ml/分钟的流动速率去盐3000ms。一旦样本经装载及洗涤,使用含有0.09％甲酸/0.01％三氟乙酸的乙腈的移动相以1.25ml/分钟的流动速率将样本直接洗脱至Sciex API4000三重四极质谱仪上3000ms。

[3828] 以m/z＝562.3/969.7及m/z＝562.8/541.3分别在正ESI模式中监视底物及产物的MRM转变。各转变的停留时间设定在100ms,且ESI电压在5500下、在650℃的源温度下使用。

使用速射积分器软件对各转变的萃取离子峰求积分。

[3829] 对于既定化合物实施例,下表60展示速射质谱(RFMS)分析中的人类PAD4(hPAD4) IC_{50}。

[3830] 表60.PAD4活性

[3831]

实施例	hPAD4 RFMS IC_{50}μM
622	1.20
623	0.395
624	0.383
625	2.04
626	0.849
627	0.879
628	0.322
629	0.785
630	0.288
631	7.58
632	0.327
633	0.179
634	0.209
635	0.216
636	0.277
637	0.621
638	0.295
639	0.243