(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119241504 A
(43)申请公布日 2025.01.03

(21)申请号 202411174936.6

(22)申请日 2022.08.25

(30)优先权数据
63/237,275 2021.08.26 US
63/306,452 2022.02.03 US
63/344,435 2022.05.20 US

(62)分案原申请数据
202280069468.9 2022.08.25

(71)申请人 沃拉斯查疗法公司
地址 美国纽约

(72)发明人 D·A·柯根

(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 401/12(2006.01)
C07D 209/96(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 409/06(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 491/113(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 491/107(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07F 9/572(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61K 31/403(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/675(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

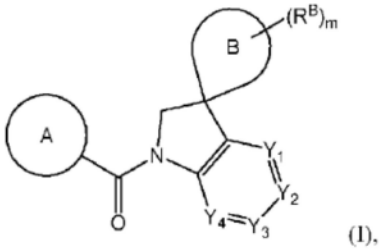
权利要求书5页 说明书316页 附图3页

(54)发明名称

KIF18A的螺吲哚啉抑制剂

(57)摘要

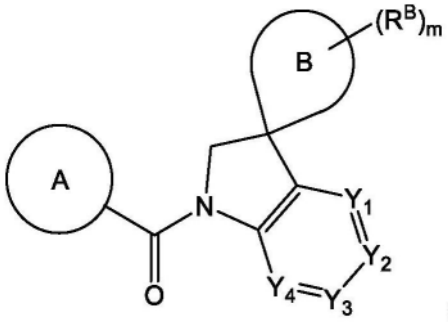
本公开大体上涉及KIF18A的抑制剂、其组合物,以及使用所述化合物和其组合物的方法。更具体而言,本公开涉及KIF18A的吲哚啉抑制剂和其用于治疗由KIF18A介导的疾病如癌症的方法。



(I),

CN 119241504 A

1.一种式(I)化合物：



(I),

或其药学上可接受的盐,其中：

环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基；

R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；

环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳；

每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基；

m为0、1、2、3或4；

Y^1为N或CR^{C1}；

Y^2为N或CR^{C2}；

Y^3为N或CR^{C3}；

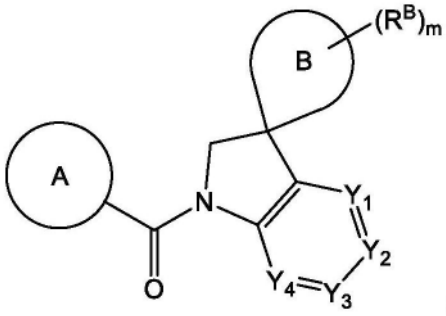
Y^4为N或CR^{C4}；

其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N；

R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(N\ R^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基；

R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

2.一种式(I-2)化合物：



(I-2),

或其药学上可接受的盐,其中:

环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

m为0、1、2、3或4;

Y^1为N或CR^{C1};

Y^2为N或CR^{C2};

Y^3为N或CR^{C3};

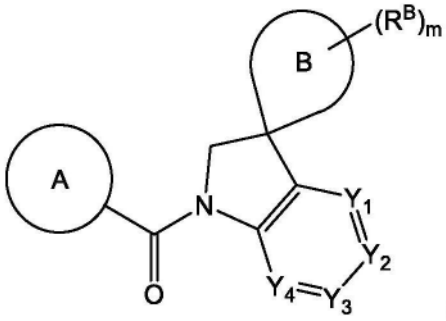
Y^4为N或CR^{C4};

其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(N\ R^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

R^{c1}-R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

3.一种式(I-1)化合物:



(I-1),

或其药学上可接受的盐,其中:

环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、和$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$;

R^{a1}-R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{la1}R^{la2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{la1}和R^{la2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

每个R^B基团独立地为卤基、C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

m为0、1、2、3或4;

Y^1为N或CR^{C1};

Y^2为N或CR^{C2};

Y^3为N或CR^{C3};

Y^4为N或CR^{C4};

其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

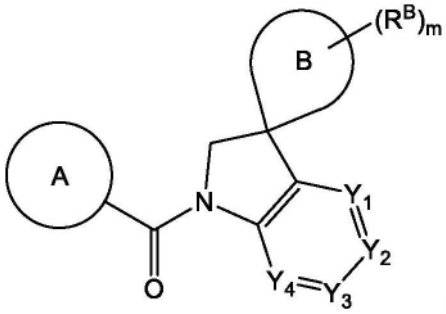
R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(N\ R^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-O H组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物不为4'-氟-1'-[3-(哌啶-1-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];3-环丙基-1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]-3-(丙-2-基)脲;[4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]甲醇;4'-氟-1'-(1H-吲哚-5-羰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];N-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]嘧啶-2-胺;4'-氟-1'-[3-(吗啉-4-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢

螺[环戊烷-1,3'-吲哚];[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;或前述任一者的盐。

5.一种式(I-3)化合物:



(I-3),

或其药学上可接受的盐,其中:

环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

m为2;

两个R^B基团连接至环B上的相同碳原子并且与其所连接的所述碳原子一起形成C_{3-7}环烷基;

Y^1为N或CR^{C1};

Y^2为N或CR^{C2};

Y^3为N或CR^{C3};

Y^4为N或CR^{C4};

其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(N\ R^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

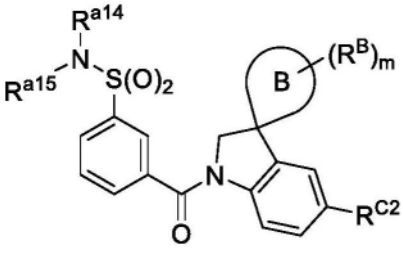
R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地

被取代的C_{6-14}芳基。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的苯基。

8.一种式(Ia1)化合物:



(Ia1),

或其药学上可接受的盐,其中:

R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

m为0、1、2、3或4;

R^{C2}为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-$S(O)_2R^{c13}$、-$NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、-$NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

9.如权利要求8所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-$S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;并且R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

10.如权利要求8或权利要求9所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$,并且R^{c5}和R^{c6}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

KIF18A的螺吲哚啉抑制剂

[0001] 本申请是申请号为202280069468.9的中国专利申请(申请日:2022年8月25日,发明名称:KIF18A的螺吲哚啉抑制剂)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2021年8月26日提交的美国临时专利申请第63/237,275号;2022年2月3日提交的美国临时专利申请第63/306,452号;和2022年5月20日提交的美国临时专利申请第63/344,435号的优先权和权益,其中的每一者的公开内容在此通过引用整体并入本文。

技术领域

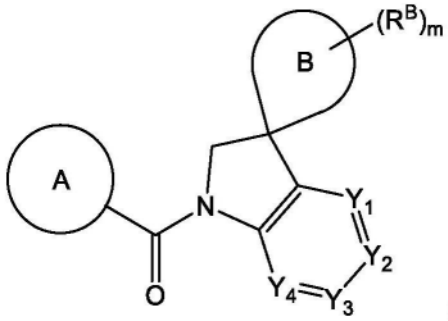
[0004] 本公开大体上涉及KIF18A的抑制剂、其组合物,以及使用所述化合物和其组合物的方法。更具体而言,本公开涉及KIF18A的吲哚啉抑制剂和其用于治疗由KIF18A介导的疾病如癌症的方法。

背景技术

[0005] KIF18A是一种在细胞有丝分裂期间参与协助着丝点-微管(kt-MT)附着和染色体排列的驱动蛋白。其酬载结构域直接与蛋白磷酸酶1(PP1)结合并将其运送至MT的正端,在此处PP1使着丝点复合物组分Hec1去磷酸化,从而在整个中期和后期进一步增强kt-MT附着。其MT结合马达结构域具有ATP酶活性,从而为通过KIF18A的C端MT结合位点来增强的沿着MT网架的KIF18A易位提供动力,并且使生长微管在正端加帽并解聚,从而阻抑MT动力学。这种通过KIF18A对MT动力学的调节通常发生在后续(或尾随)姐妹染色单体上,从而为由另一种驱动蛋白Kif2C/MCAK催化的前导姐妹染色单体移动提供对抗平衡张力。KIF18A功能的丧失导致高染色体不稳定性(CIN)细胞中的kt-MT附着缺陷和纺锤体内张力丧失,从而导致超稳定、更长和多极纺锤体、有丝分裂停滞、中心体片段化和纺锤体组装检查点活化或细胞死亡。根据DEPMAP RNAi数据重新分析,KIF18A被确定为高CIN细胞必不可少的最重要候选者之一。报道的综合性致死筛选也将KIF18A列为潜在抗癌靶标,其敲低优先使高CIN(而非低CIN)、非整倍体和全基因组倍增细胞容易死亡。同基因型细胞系中的细胞毒性测定证实了高CIN细胞对KIF18A抑制剂的敏感性增强。正在进行的使用KIF18A抑制剂或敲低的体内小鼠模型证明了抑制肿瘤生长的作用。因此,需要用于治疗由KIF18A介导的疾病的新化合物。

发明内容

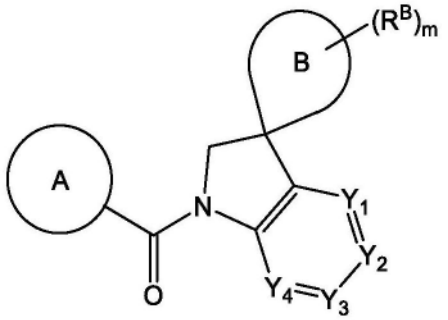
[0006] 本公开提供了式(I)化合物、其组合物,以及使用所述化合物和其组合物来治疗与KIF18a相关的疾病或疾患的方法。在一个方面,提供了一种式(I)化合物:

[0007] 

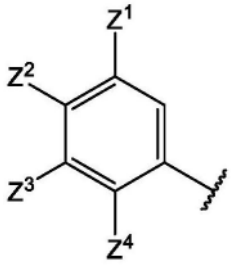
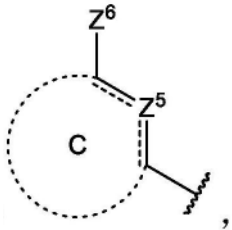
(I),

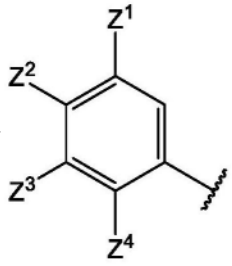
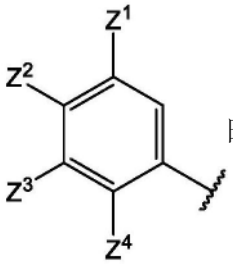
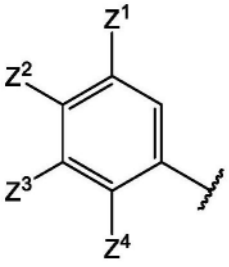
[0008] 或其药学上可接受的盐,其中:环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;m为0、1、2、3或4;Y^1为N或CR^{C1};Y^2为N或CR^{C2};Y^3为N或CR^{C3};Y^4为N或CR^{C4};其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0009] 在另一方面,提供了一种式(II)化合物:

[0010] 

(II),

[0011] 或其药学上可接受的盐,其中:环A为(i)  其中Z^1、Z^2、Z^3和Z^4各自独立地为氢或R^D,其中R^D为卤基、-OH、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、$-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$、$-C=NR^{a25}$、或被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基或C_{1-3}烷基取代的3至10元杂环烷基,条件是(1)当Z^4为氢时,则Z^1和Z^3中的至少一者为R^D;和(2)当Z^4为R^D时,则Z^1为R^D,或(ii)  其中 为单键或双键,Z^5为C-H、N、O、S、或N-X,其中X为H或C_{1-6}烷基,Z^6为$-NR^{a26}C(O)NR^{a27}R^{a28}$、$-NR^{a29}C(O)OR^{a30}$、$-N=S(O)R^{a31}R^{a32}$、$-S(O)R^{a33}$、$-S(O)(NR^{a34})R^{a35}$、$-S(O)_2NR^{a36}R^{a37}$、$-S(O)_2R^{a38}$、$-SR^{a39}$、3至10元杂环烷基、$-C(O)R^{a40}$或$-CH(Z^7)(Z^8)$,其中$Z^7$为氢或-OH,并且$Z^8$为$C_{1-6}$烷基、任选地被一个或多个卤基取代的$C_{3-10}$环烷基、或任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基,并且环C为任选地被一个或多个R^E取代基取代的5至6元杂芳基,其中每个R^E取代基独立地选自由卤基、-OH、和C_{1-6}烷基组成的组,或两个R^E取代基与其所连接的原子一起形成C_{5-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、5至6元杂环烷基、5至6元杂环烯基、或5至6元杂芳基;R^{a4}-R^{a40}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、$-S(C_{1-6}$烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和$-O(C_{1-6}$烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;每个R^B基团独立地为卤基或任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团一起形成$=CR^{1a3}R^{1a4}$基团,其中R^{1a3}和R^{1a4}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;m为0、1、2、3或4;Y^1为N或CR^{C1};Y^2为N或CR^{C2};Y^3为N或CR^{C3};Y^4为N或CR^{C4};其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢或R^F,其中R^F为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、$-O-S(O)_2R^{c19}$、或被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,并且R^{c1}-R^{c19}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:卤基、$-O(C_{1-6}$烷基)、$-NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、和-OH;条件是(1)当环B

为未被取代的环戊基时,则环A为  其中Z^1-Z^4中的至少一者为被一个或多个卤基取代的-S(O)$_2$-(3至10元杂环烷基),(2)当环B为未被取代的环己基并且环A为  时,则R^{C1}-R^{C4}中的至少一者为R^F,和(3)当环B为任选地被1-4个R^B取代的5至7元杂环烷基时,则环A为  其中Z^1-Z^4中的至少一者为任选地被一个或多个卤基取代的-S(O)$_2$-(3至10元杂环烷基)。

[0012] 在另一方面,提供了药物组合物,所述药物组合物包含式(I)、式(I-1)、式(Ia1)、式(Ia2)、式(I-3)、式(Ia1)、式(Ia2)或式(II)的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0013] 在另一方面,本文提供了一种抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文描述的化合物或药物组合物接触。

[0014] 在另一方面,本文提供了治疗或预防个体的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文描述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病或疾患由KIF18A介导。在一些实施方案中,所述疾病或疾患为癌症。在一些实施方案中,所述疾病或疾患为细胞增殖病症。

附图说明

[0015] 图1A-1E示出随着开始治疗后的时间来作图的媒介物和化合物治疗小鼠的肿瘤体积的图表。

[0016] 图1A示出化合物22(10mg/kg BID、30mg/kg BID、60mg/kg BID)对植入HCC15的SCID Beige小鼠的治疗。

[0017] 图1B示出化合物22(10mg/kg QD、30mg/kg QD、60mg/kg QD)对植入OVCAR-3的Balb/C裸小鼠的治疗。

[0018] 图1C示出化合物134(10mg/kg BID、30mg/kg BID、60mg/kg BID)对植入HCC15的SCID Beige小鼠的治疗。

[0019] 图1D示出化合物134(10mg/kg BID、30mg/kg BID、60mg/kg BID)对植入OVCAR-3的Balb/C裸小鼠的治疗。

[0020] 图1E示出化合物134(30mg/kg BID、30mg/kg QD、60mg/kg QD)对植入OVCAR-3的Balb/C裸小鼠的治疗。

具体实施方式

[0021] 提供以下说明书以便使得本领域普通技术人员能够制定和使用各种实施方案。具体装置、技术和应用的描述仅作为实施例来提供。本文所述实施例的各种修改为本领域普通技术人员显而易知的,并且在本文中定义的一般原理可应用于其他实施例和应用而不偏离各种实施方案的精神和范围。因此,各种实施方案不旨在限于本文所述和展示的实施例,而是给予与权利要求一致的范围。

[0022] 如在本说明书中使用,以下措词和短语通常旨在具有如以下阐明的含义,除非其使用的上下文另有说明。

[0023] 在整个本申请中,除非上下文另有说明,否则提及式(I)、式(I-1)、式(Ia1)、式(Ia2)、式(I-2)、式(I-3)、式(Ia1)、式(Ia2)或式(II)的化合物包括在本文中定义的所有亚组,例如式(I-1)、(Ia1)或(Ia2),包括本文定义和/或描述的所有子结构、亚属、偏好、实施方案、实施例和特定化合物。在一些实施方案中,提及式(I)、式(I-1)、式(Ia1)、式(Ia2)、式(I-2)、式(I-3)、式(Ia1)、式(Ia2)或式(II)的化合物和其亚组如式(I-1)、(Ia1)或(Ia2)包括其离子形式、多晶型物、假多晶型物、无定形形式、溶剂化物、共晶体、螯合物、异构体、互变异构体、氧化物(例如,N-氧化物、S-氧化物)、酯、前药、同位素和/或受保护形式。在一些实施方案中,提及式(I)、式(I-1)、式(Ia1)、式(Ia2)、式(I-2)、式(I-3)、式(Ia1)、式(Ia2)或式(II)的化合物和其亚组如式(I-1)、(Ia1)或(Ia2)包括其多晶型物、溶剂化物、共晶体、异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,提及式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)、式(Ia1)、式(Ia2)或式(II)的化合物和其亚组如式(I-1)、(Ia1)或(Ia2)包括其多晶型物、溶剂化物和/或共晶体。在一些实施方案中,提及式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)、式(Ia1)、式(Ia2)或式(II)的化合物和其亚组如式(I-1)、(Ia1)或(Ia2)包括其异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,提及式(I)、式(I-1)、式(I-2)、式(I-3)、式(Ia1)、式(Ia2)或式(II)的化合物和其亚组如式(I-1)、(Ia1)或(Ia2)包括其溶剂化物。

[0024] “烷基”涵盖具有指示数目的碳原子,例如,1至20个碳原子、或1至8个碳原子、或1至6个碳原子、或1至3个碳原子的直链和支链碳链。例如,C_{1-6}烷基涵盖1至6个碳原子的直链和支链烷基。当指名具有特定数目的碳的烷基残基时,旨在涵盖具有此数目的碳的所有支链和直链型式;因此,例如,“丙基”包括正丙基和异丙基;并且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。

[0025] 当给出值的范围时(例如,C_{1-6}烷基),包括所述范围以及所有居间范围内的每一个值。例如,“C_{1-6}烷基”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{2-6}、C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{1-5}、C_{2-5}、C_{3-5}、C_{4-5}、C_{1-4}、C_{2-4}、C_{3-4}、C_{1-3}、C_{2-3}和C_{1-2}烷基。

[0026] “烯基”是指具有指示数目的碳原子(例如,2至8个、或2至6个碳原子)和至少一个碳碳双键的不饱和支链或直链烷基。基团可为围绕所述双键的顺式或反式构型(Z或E构

型)。烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基(例如,丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基)、和丁烯基(例如,丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基)。

[0027] “炔基”是指具有指示数目的碳原子(例如,2至8个或2至6个碳原子)和至少一个碳碳三键的不饱和支链或直链烷基。炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基(例如,丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基)和丁炔基(例如,丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基)。

[0028] “环烷基”指示具有指示数目的碳原子,例如,3至10个、或3至8个、或3至6个环碳原子的非芳族、完全饱和碳环。环烷基可为单环或多环(例如,双环、三环)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基、以及桥接和笼形环基团(例如,降莰烷、双环[2.2.2]辛烷)。另外,多环环烷基的一个环可为芳族,只要多环环烷基经由非芳族碳来结合至母体结构。例如,1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子来结合至母体结构)为环烷基,而1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳族碳原子来结合至母体结构)不被视为环烷基。由稠合至芳族环的环烷基组成的多环环烷基的实例于下文描述。

[0029] “环烯基”指示非芳族碳环,其含有指示数目的碳原子(例如,3至10个、或3至8个、或3至6个环碳原子)和至少一个碳碳双键。环烯基可为单环或多环(例如,双环、三环)。环烯基的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基,以及桥接和笼形环基团(例如,双环[2.2.2]辛烯)。另外,多环环烯基的一个环可为芳族,只要多环环烯基经由非芳族碳原子来结合至母体结构。例如,茚-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子来结合至母体结构)被视为环烯基,而茚-4-基(其中所述部分经由芳族碳原子来结合至母体结构)不被视为环烯基。由稠合至芳族环的环烯基组成的多环环烯基的实例于下文描述。

[0030] “芳基”指示具有指示数目的碳原子,例如,6至12个或6至10个碳原子的芳族碳环。芳基可为单环或多环(例如,双环、三环)。在一些情况下,多环芳基的两个环为芳族(例如,萘基)。在其他情况下,多环芳基可包含稠合至芳族环的非芳族环,只要多环芳基经由芳族环中的原子来结合至母体结构。因此,1,2,3,4-四氢萘-5-基(其中所述部分经由芳族碳原子来结合至母体结构)被视为芳基,而1,2,3,4-四氢萘-1-基(其中所述部分经由非芳族碳原子来结合至母体结构)不被视为芳基。类似地,1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子来结合至母体结构)被视为芳基,而1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子来结合至母体结构)不被视为芳基。然而,术语“芳基”不包涵或与如本文定义的“杂芳基”重叠,与连接点无关(例如,喹啉-5-基和喹啉-2-基均为杂芳基)。在一些情况下,芳基为苯基或萘基。在某些情况下,芳基为苯基。包含稠合至非芳族环的芳族碳环的芳基的额外实例于下文描述。

[0031] “杂芳基”指示芳族环,其含有由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)组成并且其余环原子为碳的指示数目的原子(例如,5至12、或5至10元杂芳基)。杂芳基不含相邻S和O原子。在一些实施方案中,杂芳基中的S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中,杂芳基中的S和O原子的总数不超过1。除非另外指示,否则杂芳基可通过碳或氮原子来结合至母体结构,如原子价允许。例如,“吡啶基”包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基,并且“吡咯基”包括1-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基。

[0032] 在一些情况下,杂芳基为单环。实例包括吡咯、吡唑、咪唑、三唑(例如,1,2,3-三

唑、1,2,4-三唑、1,2,4-三唑)、四唑、呋喃、异噁唑、噁唑、噁二唑(例如,1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑)、噻吩、异噻唑、噻唑、噻二唑(例如,1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑)、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(例如,1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪)和四嗪。

[0033] 在一些情况下,多环杂芳基的两个环为芳族。实例包括吲哚、异吲哚、吲唑、苯并咪唑、苯并三唑、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噁二唑、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噻二唑、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-c]吡啶、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、3H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶、呋喃并[2,3-b]吡啶、噁唑啉[5,4-b]吡啶、异噁唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-b]吡啶、呋喃并[3,2-b]吡啶、噁唑并[4,5-b]吡啶、异噁唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-b]吡啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、噁唑并[5,4-c]吡啶、异噁唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[5,4-c]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、噁唑并[4,5-c]吡啶、异噁唑并[4,5-c]吡啶、[1,2,3]噁二唑并[4,5-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、噻唑并[5,4-b]吡啶、异噻唑并[5,4-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-b]吡啶、噻吩并[3,2-b]吡啶、噻唑并[4,5-b]吡啶、异噻唑并[4,5-b]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-b]吡啶、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻唑并[5,4-c]吡啶、异噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[5,4-c]吡啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶、异噻唑并[5,4-c]吡啶、[1,2,3]噻二唑并[4,5-c]吡啶、喹啉、异喹啉、噌啉、喹唑啉、喹喔啉、酞嗪、萘啶(例如,1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、2,7-萘啶、2,6-萘啶)、咪唑并[1,2-a]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]噻唑、1H-吡唑并[4,3-d]噻唑和咪唑并[2,1-b]噻唑。

[0034] 在其他情况下,多环杂芳基可包含稠合至杂芳基环的非芳族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基),只要多环杂芳基经由芳族环中的原子来结合至母体结构。例如,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-基(其中所述部分经由芳族碳原子来结合至母体结构)被视为杂芳基,而4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-5-基(其中所述部分经由非芳族碳原子来结合至母体结构)不被视为杂芳基。由稠合至非芳族环的杂芳基环组成的多环杂芳基的实例于下文描述。

[0035] “杂环烷基”指示非芳族、完全饱和环,其具有由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)组成并且其余环原子为碳的指示数目的原子(例如,3至10、或3至7元杂环烷基)。杂环烷基可为单环或多环(例如,双环、三环)。杂环烷基的实例包括环氧乙烷基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基。实例包括硫代吗啉S-氧化物和硫代吗啉S,S-二氧化物。另外,多环杂环烷基的一个环可为芳族(例如,芳基或杂芳基),只要多环杂环烷基经由非芳族碳或氮原子来结合至母体结构。例如,1,2,3,4-四氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子来结合至母体结构)被视为杂环烷基,而1,2,3,4-四氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子来结合至母体结构)不被视为杂环烷基。由稠合至芳族环的杂环烷基组成的多环杂环烷基的实例于下文描述。

[0036] “杂环烯基”指示非芳族环,其具有由一个或多个选自N、O和S的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)组成并且其余环原子为碳的指示数目的原子(例如,3至10、或3至7元杂环烷

基),和通过从对应杂环烷基的相邻碳原子、相邻氮原子、或相邻碳和氮原子去除一个氢分子来衍生的至少一个双键。杂环烯基可为单环或多环(例如,双环、三环)。杂环烯基的实例包括二氢呋喃基(例如,2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氢噻吩基(例如,2,3-二氢噻吩基、2,5-二氢噻吩基)、二氢吡咯基(例如,2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-吡咯基)、二氢咪唑基(例如,2,3-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基)、吡喃基、二氢吡喃基(例如,3,4-二氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基)、四氢吡啶基(例如,1,2,3,4-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基)和二氢吡啶(例如,1,2-二氢吡啶、1,4-二氢吡啶)。另外,多环杂环烯基的一个环可为芳族(例如,芳基或杂芳基),只要多环杂环烯基经由非芳族碳或氮原子来结合至母体结构。例如,1,2-二氢喹啉-1-基(其中所述部分经由非芳族氮原子来结合至母体结构)被视为杂环烯基,而1,2-二氢喹啉-8-基(其中所述部分经由芳族碳原子来结合至母体结构)不被视为杂环烯基。由稠合至芳族环的杂环烯基组成的多环杂环烯基的实例于下文描述。

[0037] 由稠合至非芳族环(例如,环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基)的芳族环(例如,芳基或杂芳基)组成的多环的实例包括茚基、2,3-二氢-1H-茚基、1,2,3,4-四氢萘基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基、吲哚啉基、异吲哚啉基、2,3-二氢-1H-吲唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、1,3-二氢苯并[c]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢苯并[d]噁唑基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]噻吩基、1,3-二氢苯并[c]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]异噻唑基、2,3-二氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-环戊[d]噻唑基、4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-d]噻唑基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、吲哚啉-2-酮、吲哚啉-3-酮、异吲哚啉-1-酮、1,2-二氢吲唑-3-酮、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮、苯并呋喃-2(3H)-酮、苯并呋喃-3(2H)-酮、异苯并呋喃-1(3H)-酮、苯并[c]异噁唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噁唑-3(2H)-酮、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-2(3H)-酮、苯并[b]噻吩-3(2H)-酮、苯并[c]噻吩-1(3H)-酮、苯并[c]异噻唑-3(1H)-酮、苯并[d]异噻唑-3(2H)-酮、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮、4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮、喹啉-4(3H)-酮、喹唑啉-4(3H)-酮、喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、喹喔啉-2(1H)-酮、喹喔啉-2,3(1H,4H)-二酮、噌啉-4(3H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、嘧啶-2(1H)-酮、嘧啶-4(3H)-酮、哒嗪-3(2H)-酮、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮、1,2-二氢吡唑并[3,4-d]噻唑-3-酮和4,5-二氢吡咯并[3,4-d]噻唑-6-酮。如本文论述,每个环是否被视为芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基是通过所述部分结合至母体结构的原子来确定。

[0038] “卤素”或“卤基”是指氟、氯、溴或碘。

[0039] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。卤代烷基可在烷基上的任何原子价允许位置处具有卤素取代基并且可具有一个至最大原子价允许数目范围内的任何数目的卤素取代基。特定卤代烷基具有1、2或3个卤素取代基。卤代烷基的实例包括但不限于-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、-CH_2CF_3、-CH_2Cl、-$CHCl_2$、-CCl_3、-CH_2CH_2Cl、-CH_2CHCl_2、-CH_2CCl_3。

[0040] 除非另外指示,否则本文公开和/或描述的化合物包括所有可能的对映异构体、非

对映异构体、内消旋异构体和其他立体异构形式,包括外消旋混合物、光学纯形式和其中间混合物。对映异构体、非对映异构体、内消旋异构体和其他立体异构形式可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术来拆分。除非另外规定,否则当本文公开和/或描述的化合物含有烯系双键或其他几何不对称中心时,希望所述化合物包括E和Z异构体两者。当本文描述的化合物含有能够互变异构的部分时,并且除非另外规定,否则希望所述化合物包括所有可能的互变异构体。

[0041] “保护基”具有在有机合成中通常与其相关的含义,即,如下基团,所述基团选择性地阻断多官能化合物中的一个或多个反应性位点以使得化学反应可选择性地对于另一个未加保护的反应性位点来执行,并且使得基团可以在选择性反应完全之后容易地去除。各种保护基公开于例如T.H.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons,New York(1999)中。例如,“羟基保护形式”含有用羟基保护基来保护的至少一个羟基。同样地,胺和其他反应性基团可类似地受保护。

[0042] 术语“药学上可接受的盐”是指已知无毒并且通常用于医药文献中的本文中的任何化合物的盐。在一些实施方案中,化合物的药学上可接受的盐保留本文描述的化合物的生物有效性并且并非生物学上或在其他方面不当。药学上可接受的盐的实例可见于Berge等人,Pharmaceutical Salts,J.Pharmaceutical Sciences,1977年1月,66(1),1-19中。药学上可接受的酸加成盐可用无机酸和有机酸来形成。可衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、苹果酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、2-羟乙基磺酸、对甲苯磺酸、硬脂酸和水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可用无机碱和有机碱来形成。可衍生出盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝。可衍生出盐的有机碱包括例如伯、仲和叔胺;经取代胺,包括天然存在的经取代胺;环胺;和碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐选自铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0043] 如果本文所述化合物以酸加成盐形式获得,则游离碱可通过将酸盐的溶液碱化来获得。相反地,如果化合物为游离碱,则根据从碱化合物来制备酸加成盐的常规程序,加成盐,特别是药学上可接受的加成盐,可通过将游离碱溶解在合适有机溶剂中并用酸来处理溶液来产生(参见例如Berge等人,Pharmaceutical Salts,J.Pharmaceutical Sciences,1977年1月,66(1),1-19)。本领域技术人员认识到可用于制备药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0044] “溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用来形成。合适溶剂包括例如水和醇(例如,乙醇)。溶剂化物包括具有任何比率的化合物与水的水合物,例如一水合物、二水合物和半水合物。

[0045] 术语“被取代”意指指定基团或部分带有一个或多个取代基,包括但不限于例如以下的取代基:烷氧基、酰基、酰氧基、烷氧基羰基、羰基烷氧基、酰氨基、氨基、氨酰基、氨基羰基氨基、氨基羰氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、芳氧基、氰基、叠氮基、卤基、羟基、硝基、羧基、硫醇基、硫烷基、烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂环烯基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代基等。术语“未被取代”意指指定基团不带有取代基。当术语“被取代”用于描述结构系统时,取代意指在系统上的任何原子价允许位置处发生。当基团或部分带

有一个以上取代基时,应了解取代基可彼此相同或不同。在一些实施方案中,被取代的基团或部分带有一个至五个取代基。在一些实施方案中,被取代的基团或部分带有一个取代基。在一些实施方案中,被取代的基团或部分带有两个取代基。在一些实施方案中,被取代的基团或部分带有三个取代基。在一些实施方案中,被取代的基团或部分带有四个取代基。在一些实施方案中,被取代的基团或部分带有五个取代基。

[0046] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可发生或可不发生,并且所述描述包括其中事件或情况发生的情形和其不发生的情形。例如,“任选地被取代的烷基”涵盖如本文定义的“烷基”和“被取代的烷基”两者。关于含有一个或多个取代基的任何基团,本领域技术人员理解此类基团不旨在引入在空间上不可行、合成不可行和/或内在地不稳定的任何取代或取代模式。还应理解,当基团或部分任选地被取代时,本公开包括基团或部分被取代的实施方案和基团或部分未被取代的实施方案两者。

[0047] 本文公开和/或描述的化合物可为富集同位素形式,例如,在^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C和/或^{14}C的含量方面富集。在一个实施方案中,化合物含有至少一个氘原子。此类氘化形式可例如通过美国专利第5,846,514号和第6,334,997号中描述的程序来产生。此类氘化化合物可改进本文公开和/或描述的化合物的功效并且增加其作用的持续时间。氘取代化合物可使用各种方法来合成,例如描述于以下文献中的方法:Dean,D.,Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development,Curr.Pharm.Des.,2000;6(10);Kabalka,G.等人,The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;和Evans,E.,Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0048] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂料、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。此类介质和试剂用于药学上活性物质的用途在本领域中是众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则涵盖其在药物组合物中的用途。辅助活性成分也可掺入药物组合物中。

[0049] 术语“患者”、“个体”和“受试者”是指动物,例如哺乳动物、鸟或鱼。在一些实施方案中,患者或受试者为哺乳动物。哺乳动物包括例如小鼠、大鼠、犬、猫、猪、绵羊、马、牛和人类。在一些实施方案中,患者、个体或受试者为人类,例如曾经为或将要为治疗、观察或实验对象的人类。本文所述的化合物、组合物和方法可适用于人类治疗和兽医应用两者。

[0050] 术语“治疗有效量”或“有效量”是指当施用于需要此治疗的患者时,足以实现如本文定义的治疗的本文公开和/或描述的化合物的量。化合物的治疗有效量可为足以治疗对于KIF18a的调节(例如,抑制)作出反应的疾病的量。治疗有效量将根据例如所治疗受试者和疾病状况、受试者的体重和年龄、疾病状况的严重程度、特定化合物、待遵循的给药方案、施用时间安排、施用方式而变化,所述因素都可通过本领域普通技术人员容易地确定。治疗有效量可在实验上,例如通过测定化学实体的血液浓度,或在理论上,通过计算生物利用率来确定。

[0051] “治疗(treatment)”(和相关术语,例如“治疗(treat)”、“治疗(treated)”、“治疗(treating)”)包括以下中的一者或多者:抑制疾病或病症;减缓或阻止疾病或病症的临床症状的发展;和/或减轻疾病或病症(即,导致临床症状缓解或消退)。所述术语涵盖疾患或

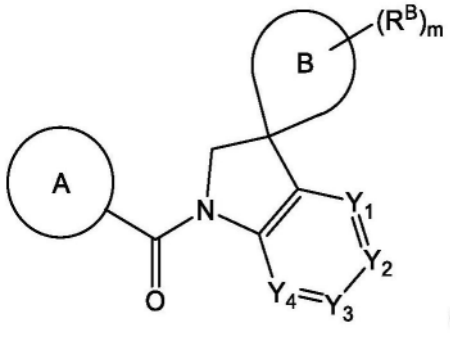
病症的完全和部分减少,以及疾病或病症的临床症状的完全或部分减少两者。因此,本文描述和/或公开的化合物可预防现有疾病或病症恶化、有助于控制疾病或病症、或减少或消除疾病或病症。

[0052] 应了解本文描述为“包含”的实施方案包括“由实施方案组成”和“基本上由实施方案组成”。

[0053] 化合物

[0054] 化合物和其盐(例如药学上可接受的盐)在本文中,包括在发明内容和所附权利要求中详述。还提供了本文描述的所有化合物的用途,包括任何和所有立体异构体,包括几何异构体(顺式/反式)、E/Z异构体、对映异构体、非对映异构体、和其呈任何比率的混合物,包括外消旋混合物,本文描述的化合物的盐和溶剂化物,以及制备此类化合物的方法。本文所述任何化合物也可被称为药物。

[0055] 在一个方面,提供了式(I)化合物:

[0056] 

(I),

[0057] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0058] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[0059] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0060] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0061] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[0062] m为0、1、2、3或4;

[0063] Y^1为N或CR^{C1};

[0064] Y^2为N或CR^{C2}；

[0065] Y^3为N或CR^{C3}；

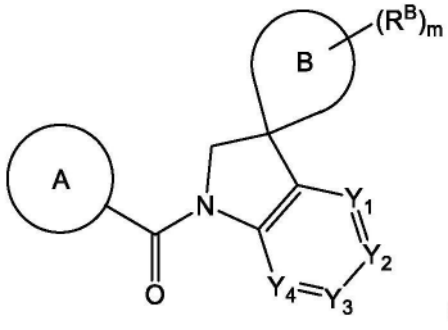
[0066] Y^4为N或CR^{C4}；

[0067] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N；

[0068] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0069] R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0070] 在一个方面，提供了式(I-1)化合物：

[0071] 

(I-1)，

[0072] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0073] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、和$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$；

[0074] R^{a1}-R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基，其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；

[0075] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基，所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳；

[0076] 每个R^B基团独立地为卤基、C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基；或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基；或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基；

[0077] m为0、1、2、3或4；

[0078] Y^1为N或CR^{C1}；

[0079] Y^2为N或CR^{C2}；

[0080] Y^3为N或CR^{C3}；

[0081] Y^4为N或CR^{C4}；

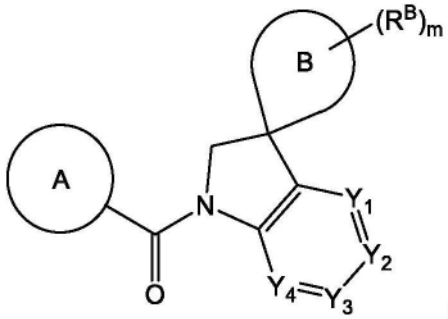
[0082] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N；

[0083] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)$

$_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-S(O)$_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0084] R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0085] 在另一方面，本文提供了一种式(I-2)化合物

[0086] 

(I-2)，

[0087] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0088] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、-NR^{a1}C(O)N$R^{a2}R^{a3}$、-NR^{a4}C(O)OR^{a5}、-N$R^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、-OR^{a10}、-S(O)R^{a11}、-S(O)(NR^{a12})R^{a13}、-S(O)$_2$N$R^{a14}R^{a15}$、-S(O)$_2R^{a16}$、-(C$R^{a17}R^{a18}$)$_{0-1}$C(O)N$R^{a19}R^{a20}$、-SR^{a21}、-C(O)R^{a22}、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基；

[0089] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=C$R^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基，其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；

[0090] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基，所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳；

[0091] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基；或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基；或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基；

[0092] m为0、1、2、3或4；

[0093] Y^1为N或CR^{C1}；

[0094] Y^2为N或CR^{C2}；

[0095] Y^3为N或CR^{C3}；

[0096] Y^4为N或CR^{C4}；

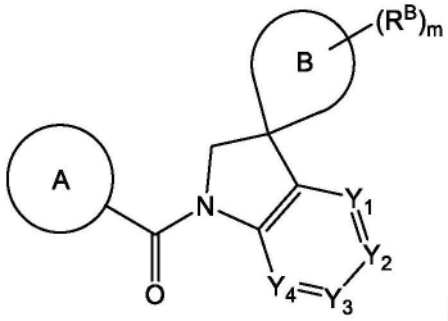
[0097] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N；

[0098] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)N$R^{c1}R^{c2}$、-N$R^{c3}R^{c4}$、-NR^{c5}S(O)$_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-S(O)$_2R^{c13}$、-NR^{c14}C(O)OR^{c15}、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0099] R^{c1}-R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基

和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0100] 在另一方面,本文提供了一种式(I-3)化合物:

[0101] 

(I-3),

[0102] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0103] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[0104] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0105] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0106] m为2;

[0107] 两个R^B基团连接至环B上的相同碳原子并且与其所连接的碳原子一起形成C_{3-7}环烷基;

[0108] Y^1为N或CR^{C1};

[0109] Y^2为N或CR^{C2};

[0110] Y^3为N或CR^{C3};

[0111] Y^4为N或CR^{C4};

[0112] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[0113] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0114] R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0115] 在式(I)、式(I-1)、式(I-2)和式(I-3)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:-

SR^{a21}、-C(O)R^{a22}、和被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,环A被以下取代:-SR^{a21}、-C(O)R^{a22}、或被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,R^{a21}和R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。

[0116] 在式(I)、式(I-1)、式(I-2)和式(I-3)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R^{B}基团独立地为被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{B}基团为被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的C_{1-6}烷基。

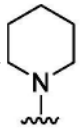
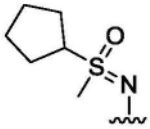
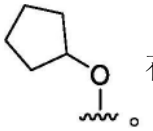
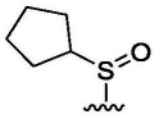
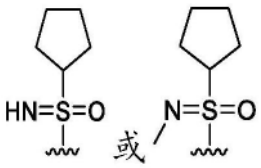
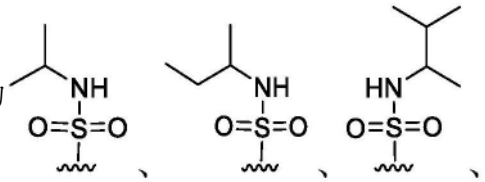
[0117] 在式(I)、式(I-1)、式(I-2)和式(I-3)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^{C2}为-NR^{c14}C(O)OR^{c15},其中R^{c14}和R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

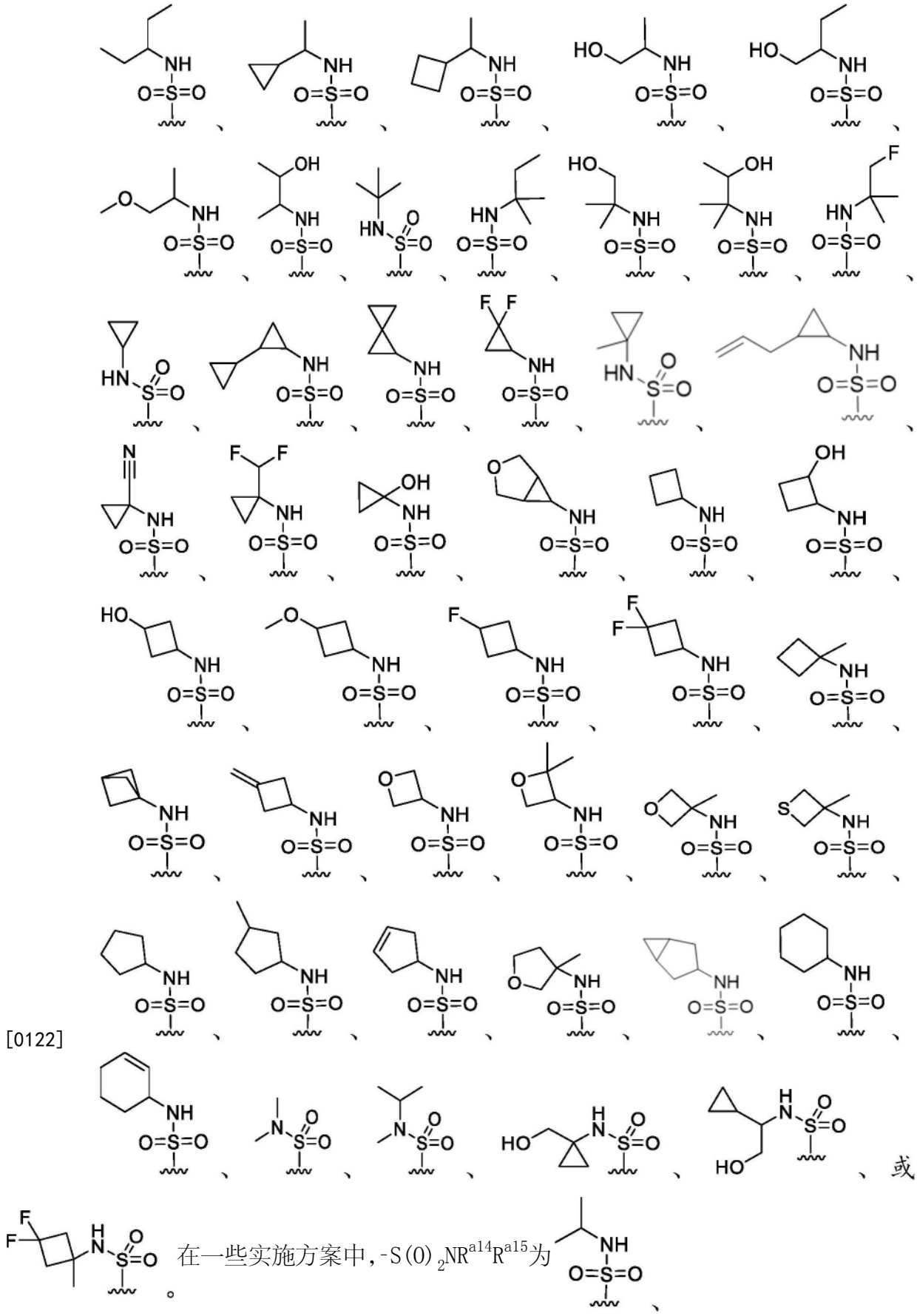
[0118] 在一些实施方案中,环烷基或杂环烷基包括螺基团。在一些实施方案中,环烷基或杂环烷基包括稠合基团。

[0119] 在式(I)、式(I-1)、式(I-2)和式(I-3)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,所述基团各自任选地被取代。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的C_{6-14}芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的5至12元杂芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的6元杂芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,环A为吲哚基、吲唑基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、色满基、或喹啉基,所述基团各自任选地被取代。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的噻吩基。

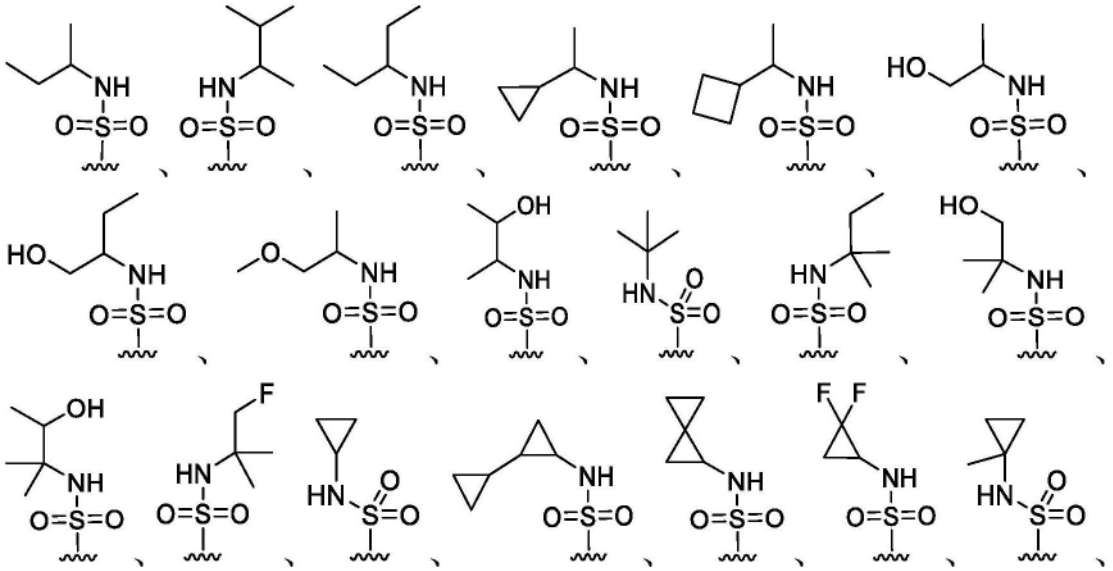
[0120] 在式(I)、式(I-1)、式(I-2)、和式(I-3)、式(II)的一些实施方案中,环A任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、-NR^{a1}C(O)$NR^{a2}R^{a3}$、-NR^{a4}C(O)OR^{a5}、-$NR^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、-OR^{a10}、-S(O)R^{a11}、-S(O)(NR^{a12})R^{a13}、-S(O)$_2NR^{a14}R^{a15}$、-S(O)$_2R^{a16}$、-($CR^{a17}R^{a18}$)$_{0-1}$C(O)$NR^{a19}R^{a20}$、-SR^{a21}、-C(O)R^{a22}、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。

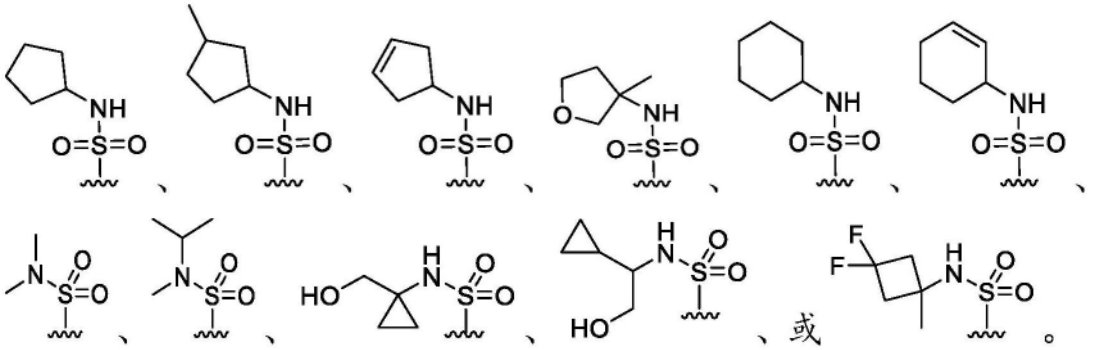
[0121] 在一些实施方案中,3至10元杂环烷基为哌啶基。在一些实施方案中,3至10元杂环

烷基为 在一些实施方案中,R^{a1}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a1}为氢。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{a3}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a2}和R^{a3}各自独立地为氢、环丙基、乙基、或异丙基。在一些实施方案中,R^{a4}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a4}为氢。在一些实施方案中,R^{a5}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a5}为叔丁基。在一些实施方案中,R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或任选地被C_{1-6}烷基取代的5至12元杂芳基。在一些实施方案中,R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、咪唑基、甲基咪唑基、或嘧啶基。在一些实施方案中,-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$为 在一些实施方案中,R^{a8}和R^{a9}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a8}和R^{a9}各自独立地为甲基或环戊基。在一些实施方案中,-OR^{a10}为 在一些实施方案中,R^{a10}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a10}为环戊基。在一些实施方案中,-S(O)R^{a11}为 在一些实施方案中,R^{a11}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a11}为环戊基。在一些实施方案中,-S(O)(NR^{a12})R^{a13}为 在一些实施方案中,R^{a12}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a12}为氢或甲基。在一些实施方案中,R^{a13}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a13}为环戊基。在一些实施方案中,-$S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$为

[0122] 

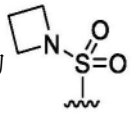
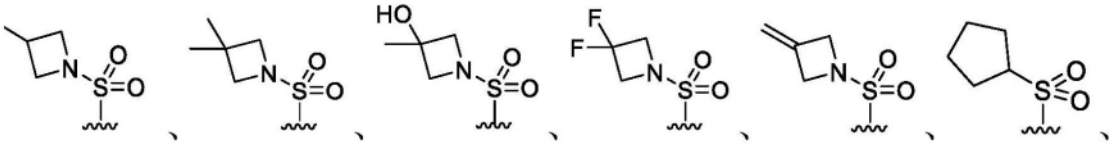
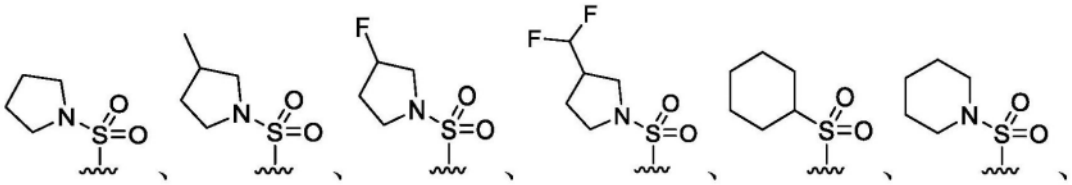
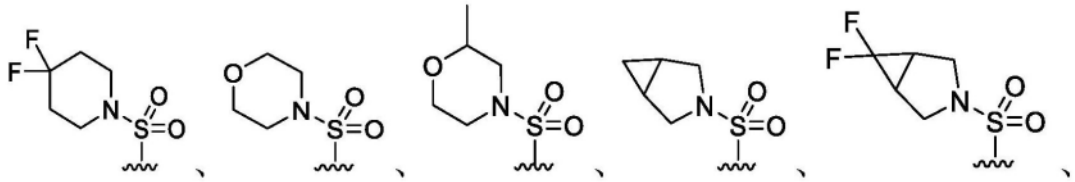
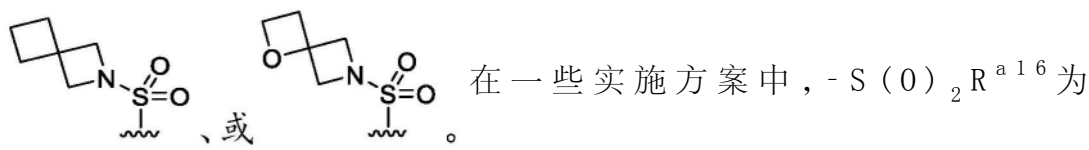
在一些实施方案中，-S(O)$_2$NR^{a14}R^{a15}为 。

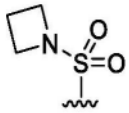
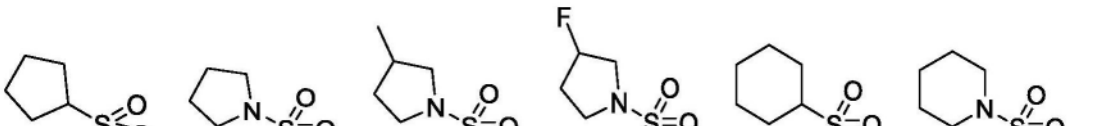
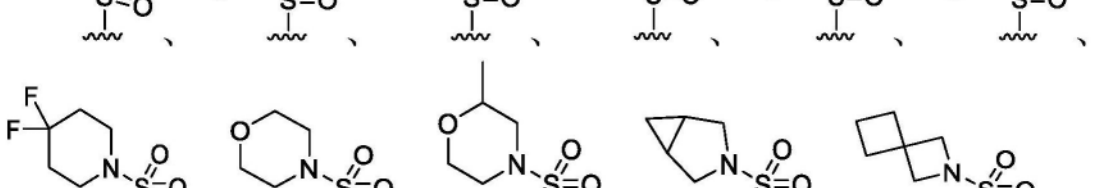
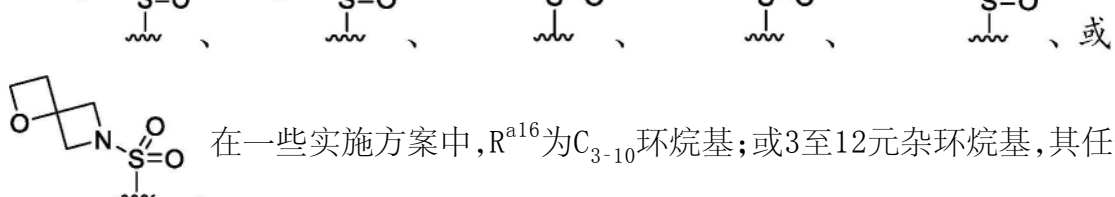
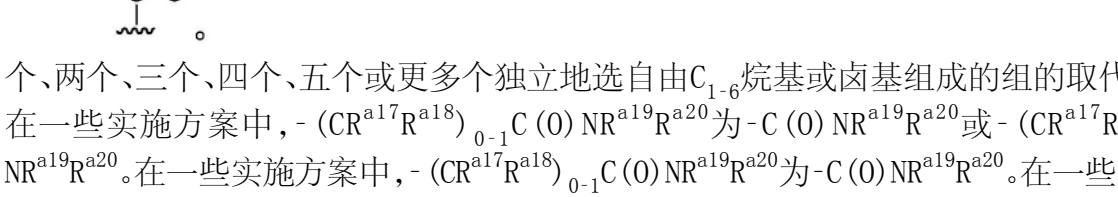
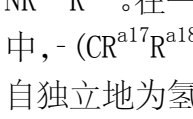
[0123] 

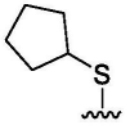
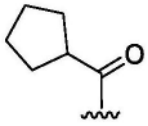
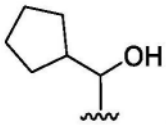
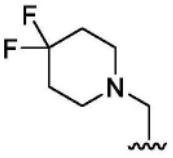
[0124] 

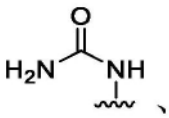
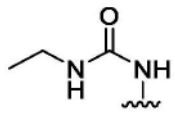
在一些实施方案中,R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢;任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、-S(C_{1-6}烷基)、和卤基;C_{2-6}烯基;任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{3-10}环烷基:C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由-OH、-O(C_{1-6}烷基)、和卤基组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和

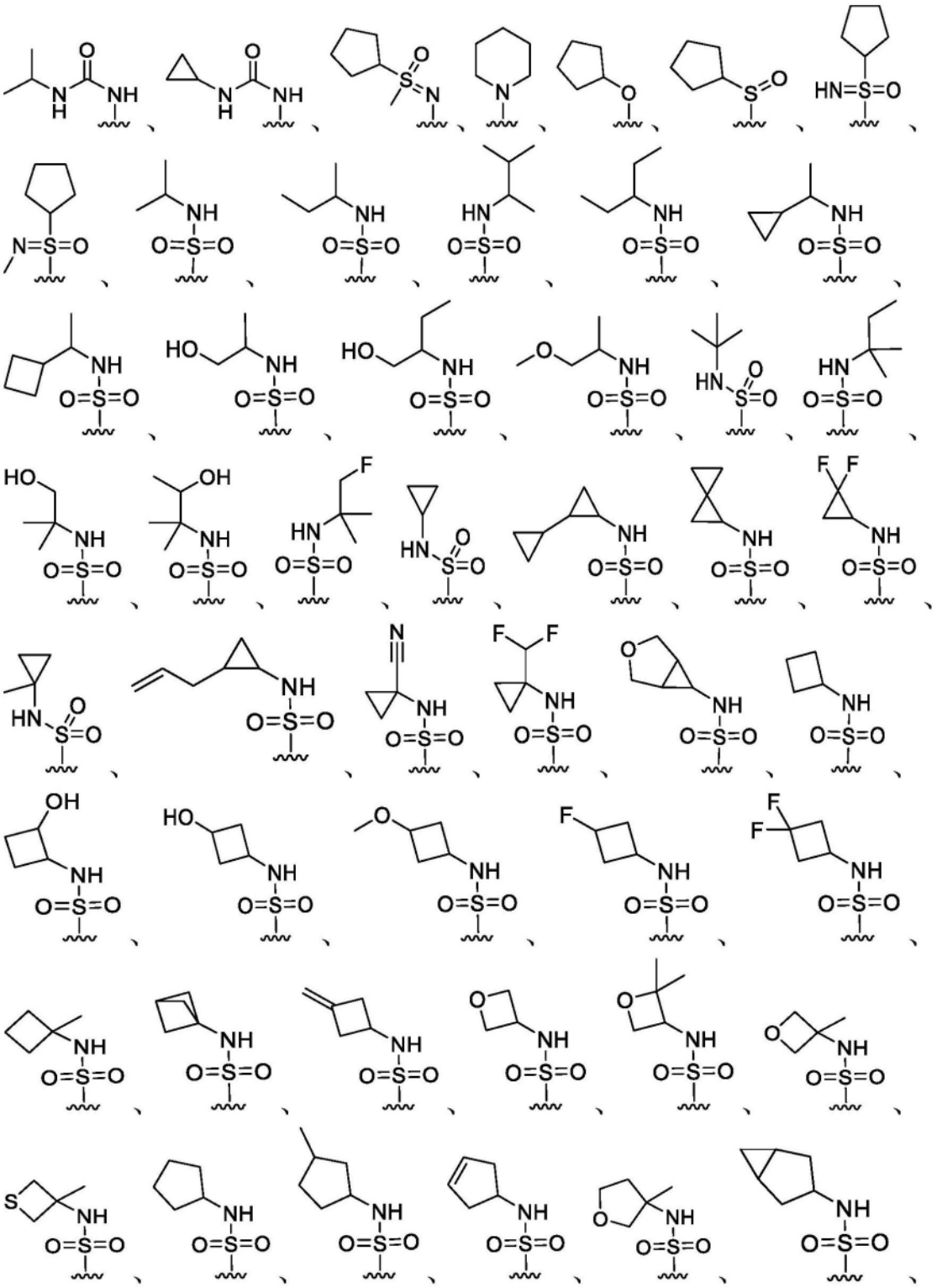
R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;C_{3-10}环烯基;或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个C_{1-6}烷基取代的3至12元杂环烷基。在一些实施方案中,R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a14}为氢并且R^{a15}为丁基。在一些实施方案中,R^{a15}为叔丁基。在一些实施方案中,$-S(O)_2R^{a16}$为

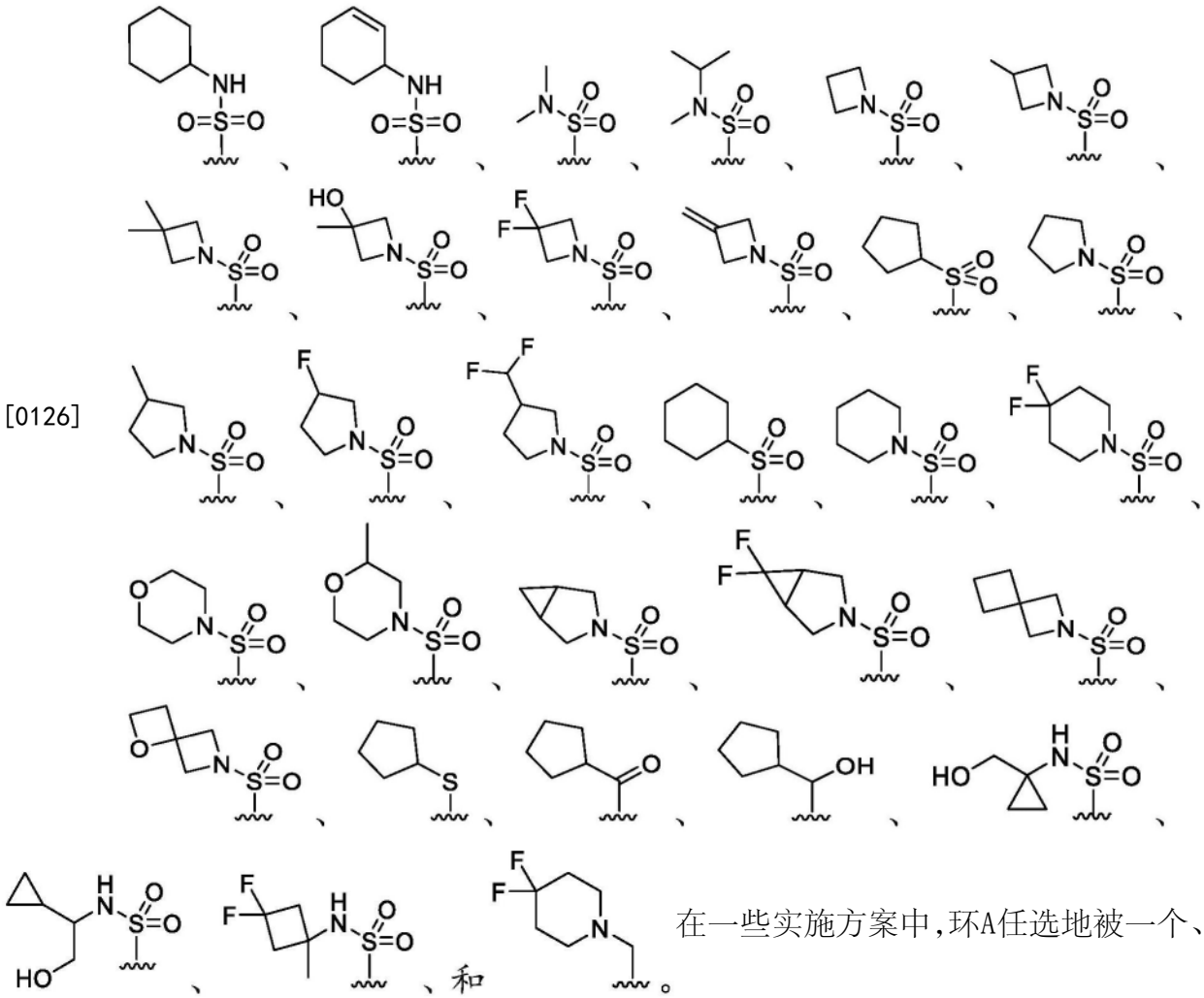

、




、或

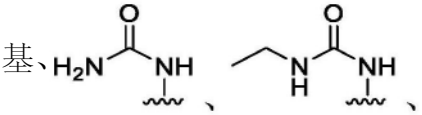
。在一些实施方案中,$-S(O)_2R^{a16}$为

、




、或

。在一些实施方案中,R^{a16}为C_{3-10}环烷基;或3至12元杂环烷基,其任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由C_{1-6}烷基或卤基组成的组的取代基取代。在一些实施方案中,$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$为$-C(O)NR^{a19}R^{a20}$或$-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$。在一些实施方案中,$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$为$-C(O)NR^{a19}R^{a20}$。在一些实施方案中,$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$为$-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$。在一些实施方案中,$R^{a17}$和$R^{a18}$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中,$R^{a17}$和$R^{a18}$各自为氢。在一些实施方案中,$R^{a19}$和$R^{a20}$各自独立地为氢、$C_{1-6}$烷基、或$C_{3-10}$环烷基。在一些实施方案中,$R^{a19}$和$R^{a20}$各自独立地

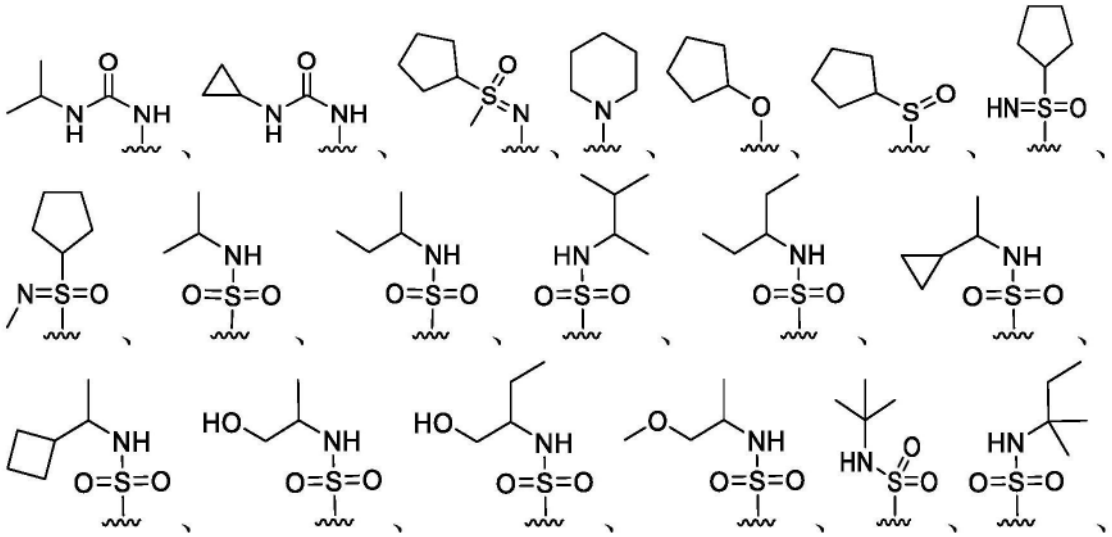
为氢或环丙基。在一些实施方案中，-SR^{a21}为 在一些实施方案中，R^{a21}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，-$C(O)R^{a22}$为 在一些实施方案中，R^{a22}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，任选地被取代的C_{1-6}烷基为 或 在一些实施方案中，C_{1-6}烷基任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中，3至10元杂环烷基为任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的哌啶基。在一些实施方案中，3至10元杂环烷基任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个氟取代。在一些实施方案中，3至10元杂环烷基为任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个氟取代的哌啶基。

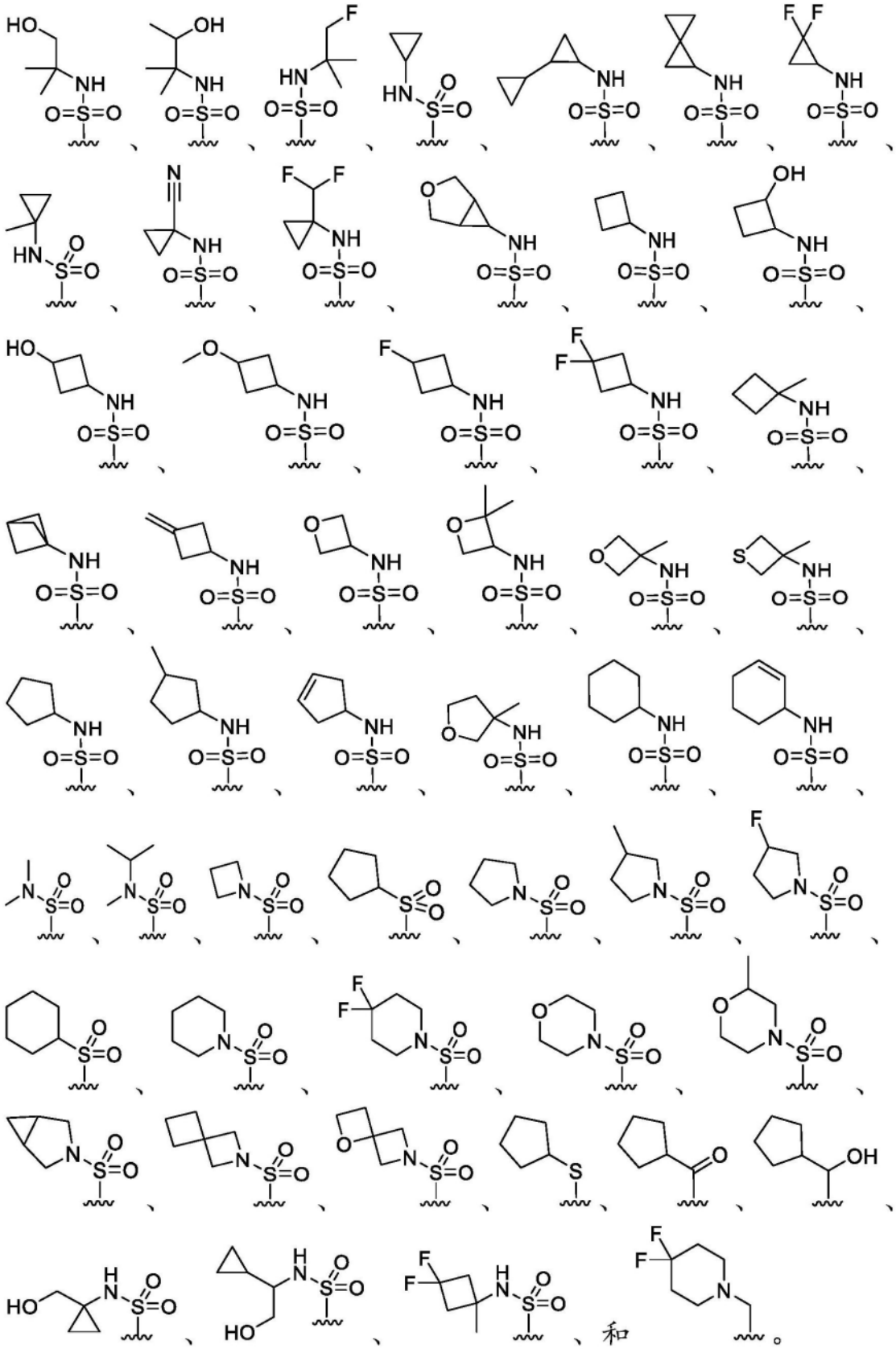
[0125] 在一些实施方案中，环A被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：氟、氯、-OH、氨基、、、



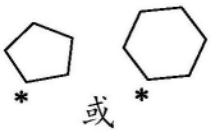
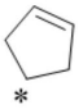
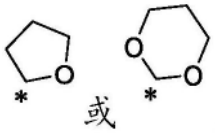
[0126] 

在一些实施方案中,环A任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:氟、氯、-OH、氨基、



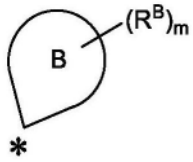
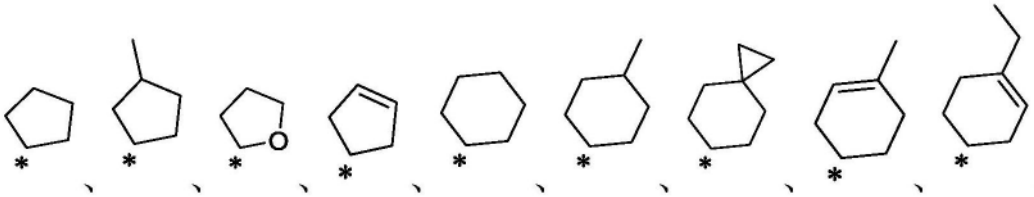
[0127] 

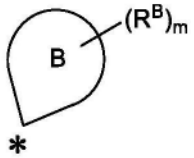
[0128] 在式(I)、式(I-1)、式(I-2)和式(I-3)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基，所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳。在一些实施方案中，环B为C_{5-7}环烷基。在一些实施方

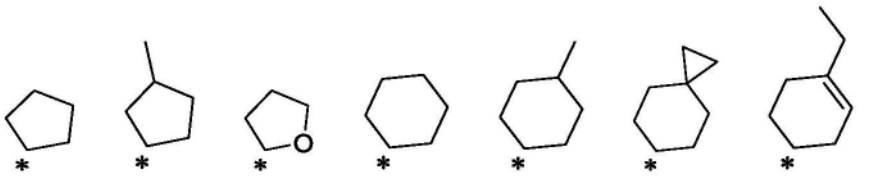
案中,环B为环戊基、环己基、或环庚基。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(I-3)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,环B为C_{5-7}环烯基。在一些实施方案中,环B为环戊烯基、环己烯基、或环庚烯基。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(I-3)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(I-3)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,环B为5至7元杂环烷基。在一些实施方案中,环B为5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳。在一些实施方案中,环B为四氢呋喃基或1,3-二噁烷基。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(I-3)的其余部分的连接点。

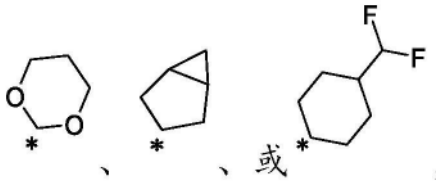
[0129] 在一些实施方案中,环B被m个R^B基团取代,其中每个R^B基团独立地为卤基,任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的C_{1-6}烷基,或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^B基团为甲基或乙基。在一些实施方案中,两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成环丙基。在一些实施方案中,两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0130] 在一些实施方案中,m为0、1、2、3或4。在一些实施方案中,m为0、1、2或3。在一些实施方案中,m为0、1或2。在一些实施方案中,m为0或1。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。

[0131] 在一些实施方案中,式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(I-3)的为其中*表示与式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(I-

3）的其余部分的连接点。在一些实施方案中，式（I）的  为





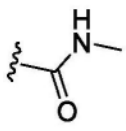
其中*表示与式(I)、式(I-1)、式(I-2)或式(I-3)的其余部分的连接点。

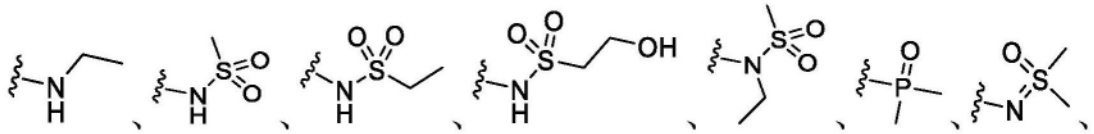
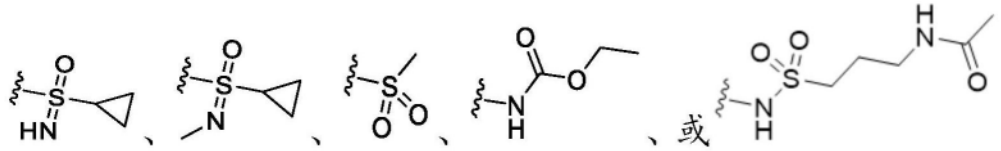
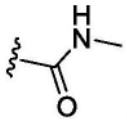
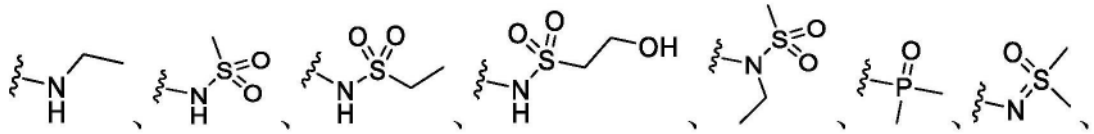
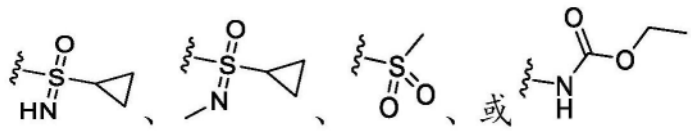
[0132] 在式(I)、式(I-1)、式(I-2)和式(I-3)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Y^1为N或CR^{C1}；Y^2为N或CR^{C2}；Y^3为N或CR^{C3}；并且Y^4为N或CR^{C4}。在一些实施方案中，Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N。在一些实施方案中，Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过两个为N。在一些实施方案中，Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过一个为N。在一些实施方案中，Y^1为CR^{C1}；Y^2为CR^{C2}；Y^3为CR^{C3}；并且Y^4为CR^{C4}。在一些实施方案中，Y^1为N；Y^2为CR^{C2}；Y^3为CR^{C3}；并且Y^4为CR^{C4}。在一些实施方案中，Y^1为CR^{C1}；Y^2为N；Y^3为CR^{C3}；并且Y^4为CR^{C4}。

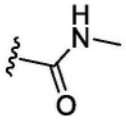
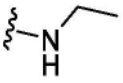
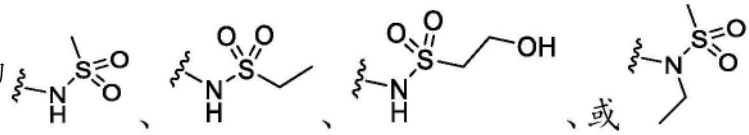
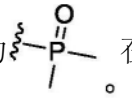
[0133] 在一些实施方案中，R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

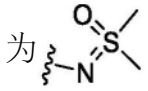
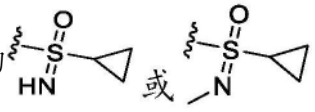
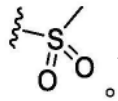
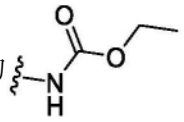
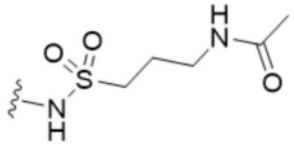
[0134] 在一些实施方案中，R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c1}-R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0135] 在一些实施方案中，R^{C1}为氢或卤基。在一些实施方案中，R^{C1}为氢或氟。在一些实施方案中，R^{C3}为氢。在一些实施方案中，R^{C4}为氢或$-NH_2$。在一些实施方案中，R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自独立地为氢、卤基、或$-NH_2$。

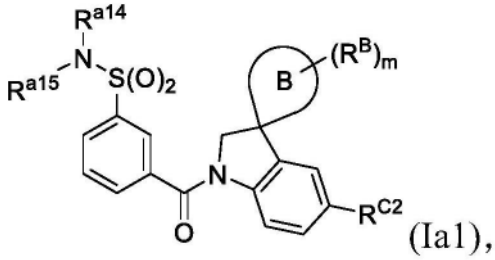
[0136] 在一些实施方案中，R^{C2}为氰基、-OH、$-CH_2OH$、溴、$-NO_2$、、



在一些实施方案中，R^{C2}为氰基、-OH、$-CH_2OH$、溴、$-NO_2$、、

在一些实施方案中，R^{C2}为氰基、-OH、卤基、$-NO_2$、$C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{C2}为氰基、-OH、卤基、$-NO_2$、$C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

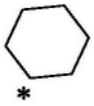
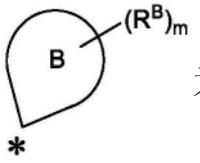
[0137] 在一些实施方案中，$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$为。在一些实施方案中，R^{c1}和R^{c2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c1}和R^{c2}各自独立地为氢、甲基、或乙基。在一些实施方案中，$-NR^{c3}R^{c4}$为。在一些实施方案中，R^{c3}和R^{c4}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c1}和R^{c2}各自独立地为氢、甲基、或乙基。在一些实施方案中，$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$为。在一些实施方案中，R^{c5}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c5}为氢、甲基、或乙基。在一些实施方案中，R^{c6}为氢或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自卤基和-OH的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c5}为甲基或$-CH_2CH_2OH$。在一些实施方案中，R^{c5}为氢。在一些实施方案中，R^{c6}为乙基。在一些实施方案中，$-P(O)R^{c7}R^{c8}$为。在一些实施方案中，R^{c7}和R^{c8}各自独立地为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c7}和R^{c8}各自为甲基。在一些实施方案中，$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$

为。在一些实施方案中，R^{c9}和R^{c10}各自独立地为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c9}和R^{c10}各自为甲基。在一些实施方案中，$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$为。在一些实施方案中，R^{c11}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c11}为氢或甲基。在一些实施方案中，R^{c12}为C_{1-6}烷基或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{c12}为环丙基。在一些实施方案中，$-S(O)_2R^{c13}$为。在一些实施方案中，R^{c13}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c13}为甲基。在一些实施方案中，$NR^{c14}C(O)OR^{c15}$为。在一些实施方案中，R^{c14}和R^{c15}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c14}为氢。在一些实施方案中，R^{c15}为乙基。在一些实施方案中，$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$为。在一些实施方案中，$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$为$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-3}NR^{c17}C(O)R^{c18}$。在一些实施方案中，$R^{c16}$、$R^{c17}$和$R^{c18}$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中，$R^{c16}$和$R^{c17}$为氢。在一些实施方案中，$R^{c18}$为甲基。

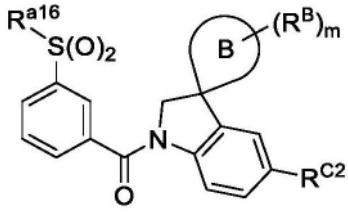
[0138] 在一个方面，提供了式(Ia1)化合物：

[0139] (Ia1)，

[0140] 或其药学上可接受的盐，其中R^{a14}、R^{a15}、环B、R^B、m、和R^{C2}如对于式(I)或其任何变化形式或实施方案所定义。在一些实施方案中，R^{C2}为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{C2}为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{C2}为$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$。在一些实施方案中，R^{c5}为氢并且R^{c6}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c5}为氢并且R^{c6}为乙基。在一些实施方案中，R^{c5}为氢。在一些实施方案中，R^{c6}为乙基。在一些实施方案中，R^{c6}为甲基。在一些实施方案中，R^{a14}为氢并且R^{a15}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{a14}为氢并且R^{a15}为叔丁基。在一些实施方案中，R^{a14}为氢。在一些实施方案中，R^{a15}为

叔丁基。在一些实施方案中,环B为  其中*表示与式(Ia1)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,式(Ia1)的  为  。

[0141] 在一个方面,提供了式(Ia2)化合物:

[0142] 

[0143] 或其药学上可接受的盐,其中R^{a16}、环B、R^B、m、和R^{C2}如对于式(I)或其任何变化形式或实施方案所定义。在一些实施方案中,R^{C2}为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{C2}为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

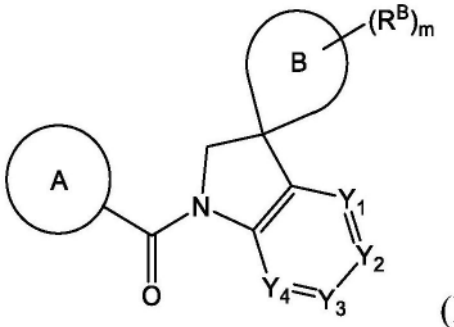
[0144] 在一些实施方案中,环B不为  其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,R^{C1}不为氟。在一些实施方案中,R^{C2}不为氢。在一些实施方案中,环B不为  其中*表示与式(I)的其余部分的连接点;或R^{C1}不为氟;或R^{C2}不为氢。

[0145] 在一些实施方案中,化合物不为4'-氟-1'-[3-(哌啶-1-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];3-环丙基-1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]-3-(丙-2-基)脲;[4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]甲醇;4'-氟-1'-(1H-吲哚-5-羰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];N-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]嘧啶-2-胺;4'-氟-1'-[3-(吗啉-4-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];或[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲。

[0146] 在一些实施方案中,化合物不为4'-氟-1'-[3-(哌啶-1-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];3-环丙基-1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]-3-(丙-2-基)脲;[4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)

苯基]甲醇;4'-氟-1'-(1H-吲哚-5-羰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];N-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]嘧啶-2-胺;4'-氟-1'-[3-(吗啉-4-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];或[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲的盐。

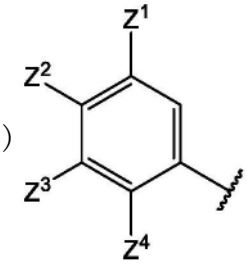
[0147] 在另一方面,本文提供了一种式(II)化合物:

[0148] 

(II),

[0149] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0150] 环A为

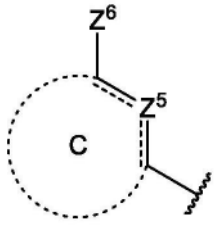
[0151] (i) 

,其中Z^1、Z^2、Z^3和Z^4各自独立地为氢或R^D,其中R^D为卤基、-OH、-$NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、-$NR^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、-OR^{a10}、-S(O)R^{a11}、-S(O)$(NR^{a12})R^{a13}$、-$S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、-$S(O)_2R^{a16}$、-$(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、-$SR^{a21}$、-$C(O)R^{a22}$、-$P(O)(R^{a23})(R^{a24})$、-C=$NR^{a25}$、或被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基或C_{1-3}烷基取代的3至10元杂环烷基,

[0152] 条件是

[0153] (1)当Z^4为氢时,则Z^1和Z^3中的至少一者为R^D;并且

[0154] (2)当Z^4为R^D时,则Z^1为R^D,或

[0155] (ii) 

其中

,

[0156] 为单键或双键,

[0157] Z^5为C-H、N、O、S、或N-X,其中X为H或C_{1-6}烷基。

[0158] Z^6为-$NR^{a26}C(O)NR^{a27}R^{a28}$、-$NR^{a29}C(O)OR^{a30}$、-N=S(O)$R^{a31}R^{a32}$、-S(O)$R^{a33}$、-S(O)$(NR^{a34})R^{a35}$、-$S(O)_2NR^{a36}R^{a37}$、-$S(O)_2R^{a38}$、-$SR^{a39}$、-$C(O)R^{a40}$、3至10元杂环烷基、或-$CH(Z^7)(Z^8)$,其中$Z^7$为氢或-OH,并且$Z^8$为$C_{1-6}$烷基、任选地被一个或多个卤基取代的$C_{3-10}$环烷基、或任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基,并且

[0159] 环C为任选地被一个或多个R^E取代基取代的5至6元杂芳基,其中每个R^E取代基独立地选自由卤基、-OH、和C_{1-6}烷基组成的组,或两个R^E取代基与其所连接的原子一起形成C_{5-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、5至6元杂环烷基、5至6元杂环烯基、或5至6元杂芳基;

[0160] R^{a4}-R^{a40}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0161] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0162] 每个R^B基团独立地为卤基或任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团一起形成=$CR^{1a3}R^{1a4}$基团,其中R^{1a3}和R^{1a4}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0163] m为0、1、2、3或4;

[0164] Y^1为N或CR^{C1};

[0165] Y^2为N或CR^{C2};

[0166] Y^3为N或CR^{C3};

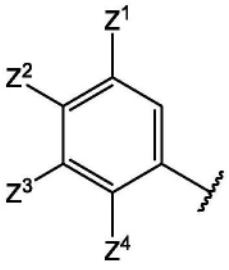
[0167] Y^4为N或CR^{C4};

[0168] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

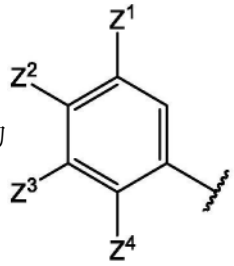
[0169] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢或R^F,其中R^F为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-$S(O)_2R^{c13}$、-NR^{c14}C(O)OR^{c15}、-$NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、-O-$S(O)_2R^{c19}$、或被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,并且

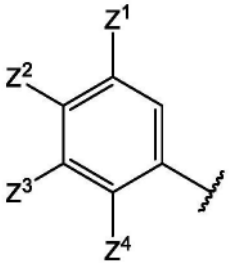
[0170] R^{c1}-R^{c19}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:卤基、-O(C_{1-6}烷基)、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、和-OH;

[0171] 条件是

[0172] (1)当环B为未被取代的环戊基时,则环A为 

,其中Z^1-Z^4中的至少一者为被一个或多个卤基取代的-$S(O)_2$-(3至10元杂环烷基),

[0173] (2)当环B为未被取代的环己基并且环A为时,则R^{C1}-R^{C4}中的至少一者为R^F,和

[0174] (3)当环B为任选地被1-4个R^B取代的5至7元杂环烷基时,则环A为,其中Z^1-Z^4中的至少一者为任选地被一个或多个卤基取代的-S(O)$_2$-(3至10元杂环烷基)。

[0175] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或四个Z^1-Z^4独立地选自由以下组成的组:-SR^{a21}、-C(O)R^{a22}、和被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,环A被以下取代:-SR^{a21}、-C(O)R^{a22}、或被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,R^{a21}和R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{la1}R^{la2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{la1}和R^{la2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。

[0176] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,Z^1、Z^2、Z^3和Z^4各自独立地为氢或R^D,其中R^D为卤基、-OH、-NR^{a4}C(O)OR^{a5}、-$NR^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、-OR^{a10}、-S(O)R^{a11}、-S(O)(NR^{a12})R^{a13}、-S(O)$_2NR^{a14}R^{a15}$、-S(O)$_2R^{a16}$、-($CR^{a17}R^{a18}$)$_{0-1}$C(O)$NR^{a19}R^{a20}$、-SR^{a21}、-C(O)R^{a22}、-P(O)(R^{a23})(R^{a24})、-C=NR^{a25}、或被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基或C_{1-3}烷基取代的3至10元杂环烷基,其中R^{a4}-R^{a25}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{la1}R^{la2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{la1}和R^{la2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。

[0177] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,Z^4为氢并且Z^1和Z^3中的至少一者为R^D,其中R^D如在本文中别处所定义。在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案

中，Z^4为当Z^4为R^D并且Z^1为R^D时，其中R^D如在本文中别处所定义。

[0178] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z^5为C-H、N、O、S、或N-X，其中X为H或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，X为H。在一些实施方案中，X为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，X为甲基。在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z^5为C-H、N、O、S、或N-X，其中X为H或C_{1-6}烷基，Z^6为$-NR^{a26}C(O)NR^{a27}R^{a28}$、$-NR^{a29}C(O)OR^{a30}$、$-N=S(O)R^{a31}R^{a32}$、$-S(O)R^{a33}$、$-S(O)(NR^{a34})R^{a35}$、$-S(O)_2NR^{a36}R^{a37}$、$-S(O)_2R^{a38}$、$-SR^{a39}$、3至10元杂环烷基、$C(O)R^{a40}$、或$-CH(Z^7)(Z^8)$，其中$Z^7$为氢或-OH，并且$Z^8$为$C_{1-6}$烷基、任选地被一个或多个卤基取代的$C_{3-10}$环烷基、或任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基，并且环C为任选地被一个或多个R^E取代基取代的5至6元杂芳基，其中每个R^E取代基独立地选自由卤基、-OH、和C_{1-6}烷基组成的组，或两个R^E取代基与其所连接的原子一起形成C_{5-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、5至6元杂环烷基、5至6元杂环烯基、或5至6元杂芳基；并且R^{a26}-R^{a40}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基，其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代：卤基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、$-S(C_{1-6}$烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和$-O(C_{1-6}$烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基，其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。

[0179] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个或多个R^B基团独立地为被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^B基团为被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的C_{1-6}烷基。

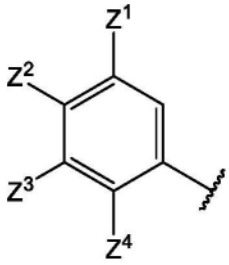
[0180] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基，所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳。在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个或多个R^B基团独立地为卤基或任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基。在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基；或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基；或两个偕位R^B基团一起形成$=CR^{1a3}R^{1a4}$基团，其中R^{1a3}和R^{1a4}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。

[0181] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^{C2}为$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$，其中R^{c14}和R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0182] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢或R^F，其中R^F为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、$-O-S(O)_2R^{c19}$、或被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基；并且R^{c1}-R^{c19}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基：卤基、$-O(C_{1-6}$烷基)、$-NHC(O)(C_{1-6}$烷基)、和-OH。在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢或R^F，其中R^F为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基，并且R^{c1}-R^{c19}如在本文中别处所定义。

在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^{C1}-R^{C4}各自独立地为-O-S(O)$_2R^{c19}$,其中R^{c19}如在本文中别处所定义。

[0183] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环B为未被取代的环戊基并且Z^1-Z^4中的至少一者为被一个或多个卤基取代的-S(O)$_2$-(3至10元杂环烷基)。在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环B为未被取代的环己基,环A为

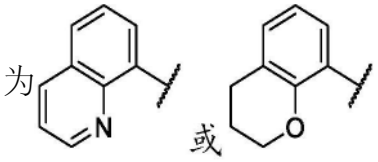


并且R^{C1}-R^{C4}中的至少一者为R^F,其中R^{C1}-R^{C4}和R^F如在本文中别处所定义。在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环B为任选地被1-4个R^B取代的5至7元杂环烷基,并且Z^1-Z^4中的至少一者为任选地被一个或多个卤基取代的-S(O)$_2$-(3至10元杂环烷基),其中R^B如在本文中别处所定义。

[0184] 在一些实施方案中,环烷基或杂环烷基包括螺基团。在一些实施方案中,环烷基或杂环烷基包括稠合基团。

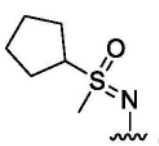
[0185] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,所述基团各自任选地被取代。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的C_{6-14}芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的5至12元杂芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的6元杂芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,环A为吲哚基、吲唑基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、色满基、或喹啉基,所述基团各自任选地被取代。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的噻吩基。

[0186] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环A为任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的5至12元杂芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的6元杂芳基。在一些实施方案中,环A为任选地被取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,环A为吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、或噁唑基。在一些实施方案中,环A为

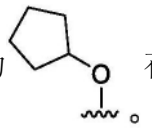
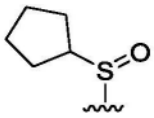
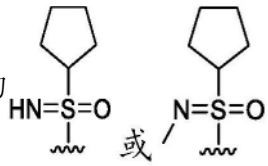


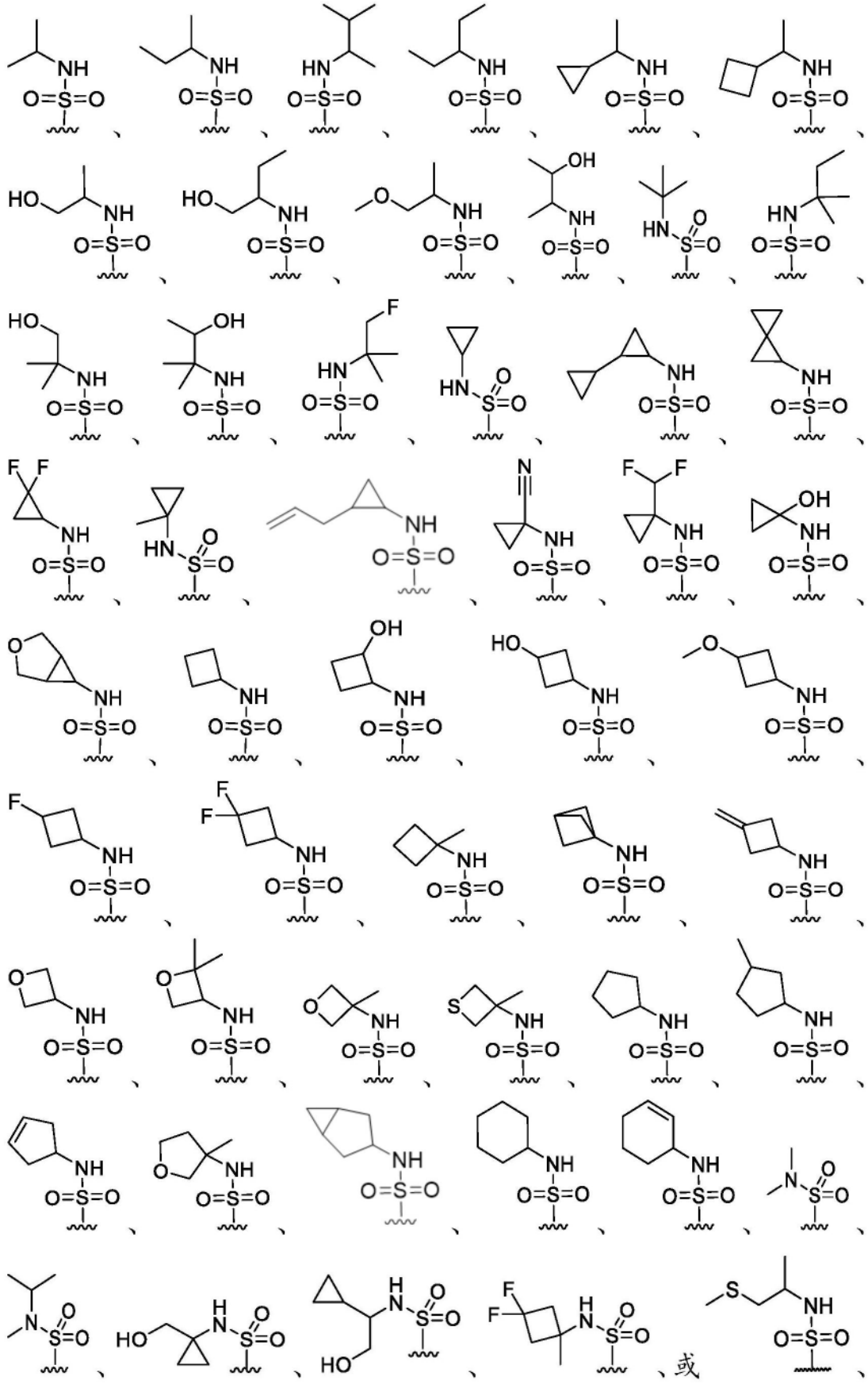
。

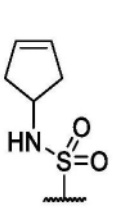
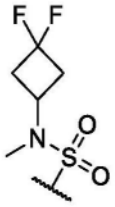
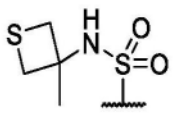
[0187] 在式(II)的一些实施方案中,R^{a4}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a4}为氢。在一些实施方案中,R^{a5}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a5}为叔丁基。在一些实施方案中,R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或任选地被C_{1-6}烷基取代的5至12元杂芳基。在一些实施方案中,R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、咪唑基、甲基咪唑基、或嘧啶基。在一些实施方案中,-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$为



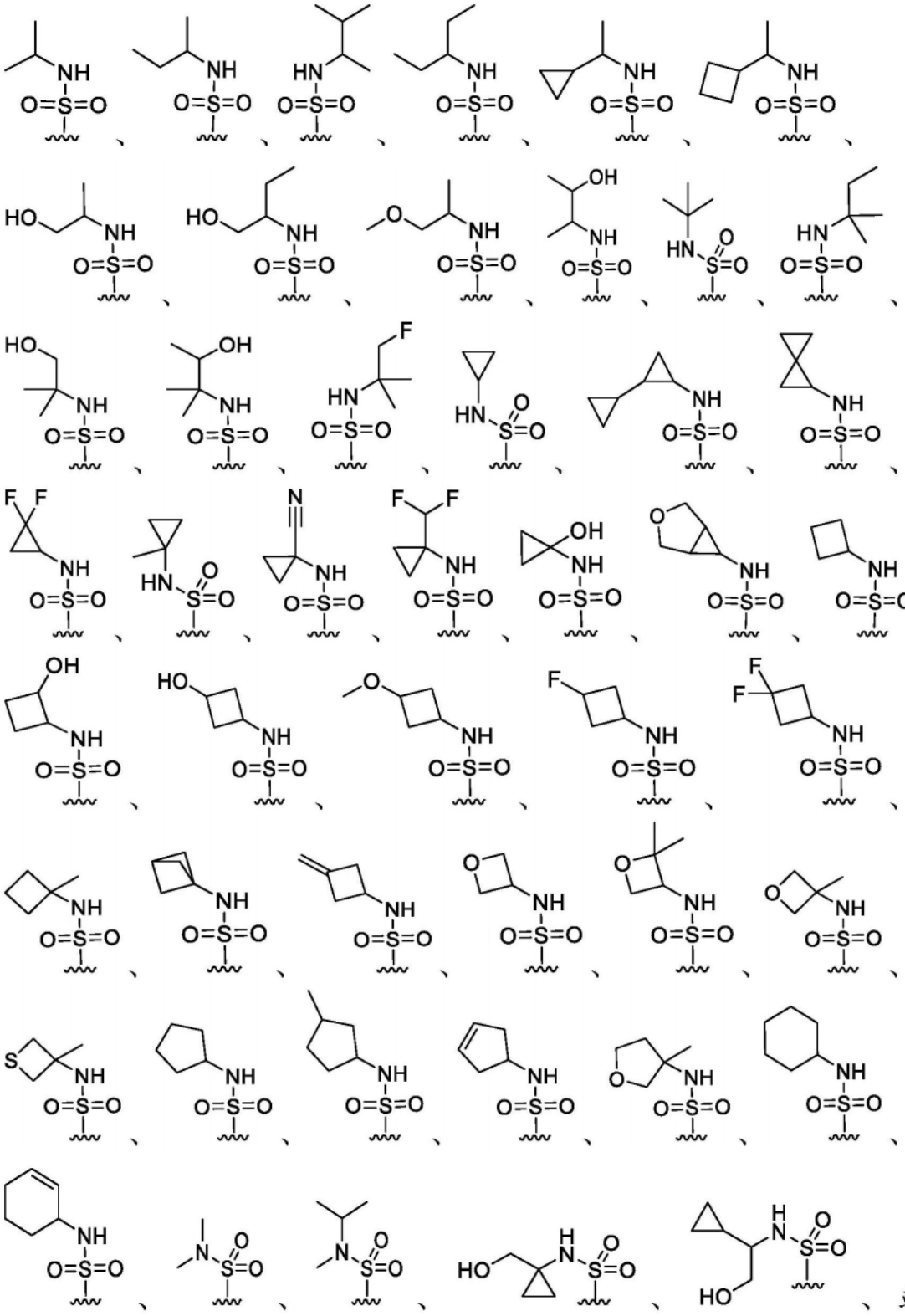
在一些实施方案中,R^{a8}和R^{a9}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a8}和R^{a9}各自独立地为甲基或环戊基。在一些实施方案中,-OR^{a10}

为。在一些实施方案中，R^{a10}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{a10}为环戊基。在一些实施方案中，-S(O)R^{a11}为。在一些实施方案中，R^{a11}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{a11}为环戊基。在一些实施方案中，-S(O)(NR^{a12})R^{a13}为。在一些实施方案中，R^{a12}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{a12}为氢或甲基。在一些实施方案中，R^{a13}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{a13}为环戊基。在一些实施方案中，-$S(O)_2$N$R^{a14}R^{a15}$为

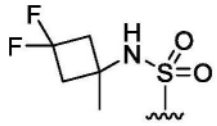
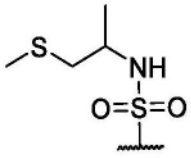
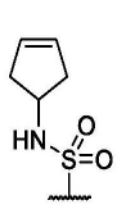
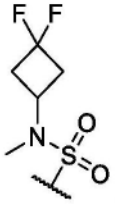
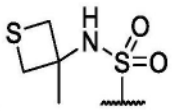
[0188] 

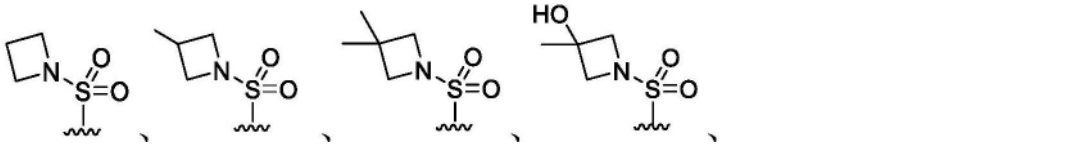


或。

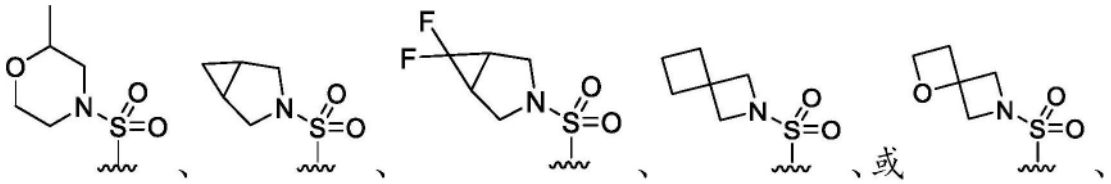
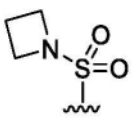
在一些实施方案中，-S(O)$_2$NR^{a14}R^{a15}为

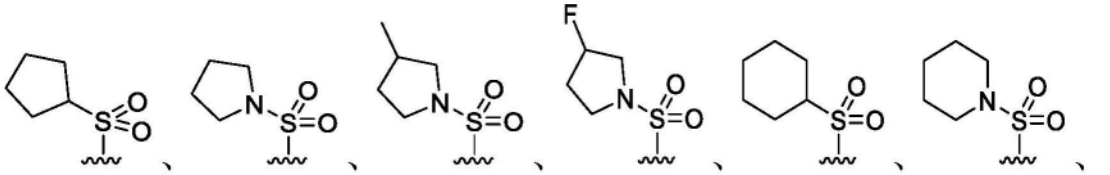
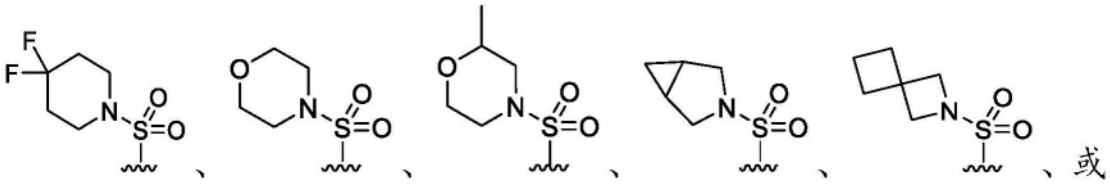
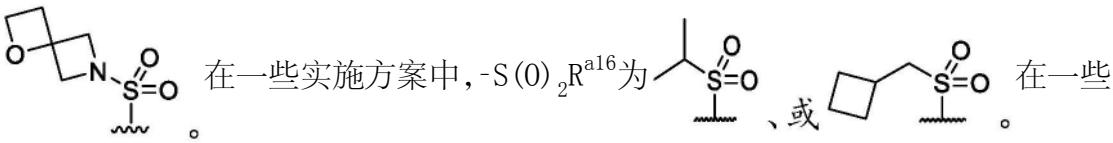


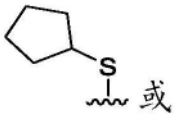
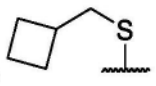
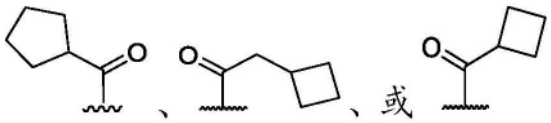
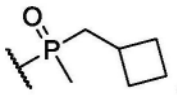
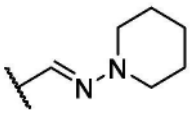
[0189]

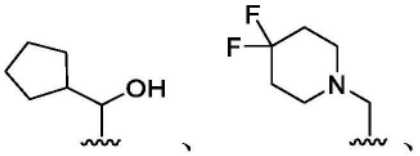
。在一些实施方案中，-S(O)$_2$NR^{a14}R^{a15}为、、、或。在一些实施方案中，R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢；任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C$_{1-6}$烷基：C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{3-10}$环烷基、-OH、-O(C$_{1-6}$烷基)、-S(C$_{1-6}$烷基)、和卤基；C$_{2-6}$烯基；任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C$_{3-10}$环烷基：C$_{2-6}$烯基、C$_{3-10}$环烷基、卤基、氰基、-OH、-O(C$_{1-6}$烷基)、=CR^{la1}R^{la2}、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由-OH、-O(C$_{1-6}$烷基)、和卤基组成的组的取代基取代的C$_{1-6}$烷基，其中R^{la1}和R^{la2}各自独立地为氢或C$_{1-6}$烷基；C$_{3-10}$环烯基；或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个C$_{1-6}$烷基取代的3至12元杂环烷基。在一些实施方案中，R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢或C$_{1-6}$烷基。在一些实施方案中，R^{a14}为氢并且R^{a15}为丁基。在一些实施方案中，R^{a15}为叔丁基。在一些实施方案中，-S(O)$_2$R^{a16}为

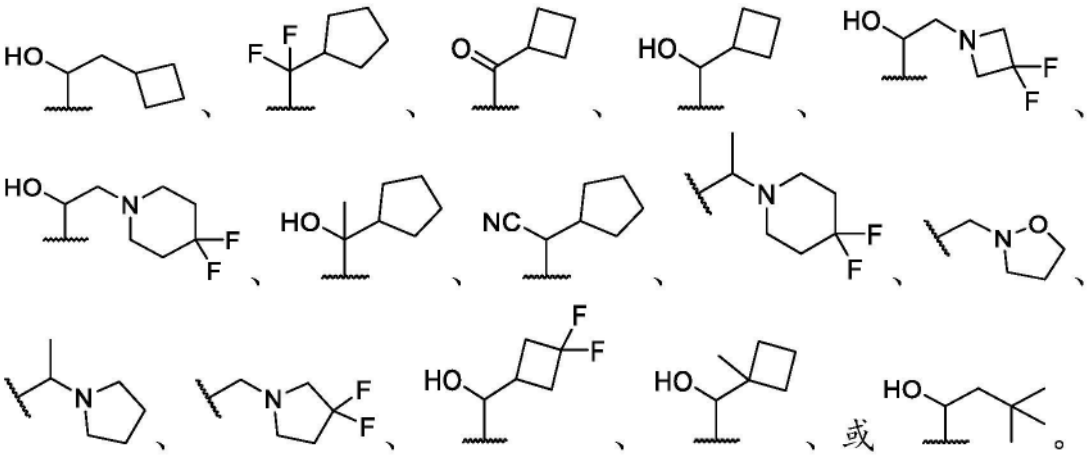


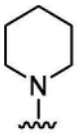
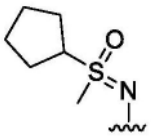
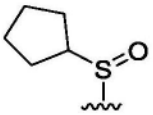
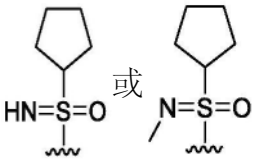
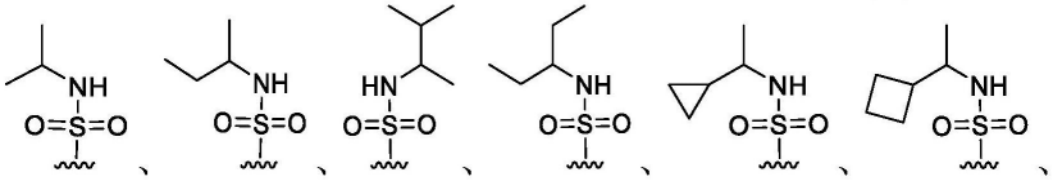
[0190] 、或。在一些实施方案中，-S(O)$_2$R^{a16}为、

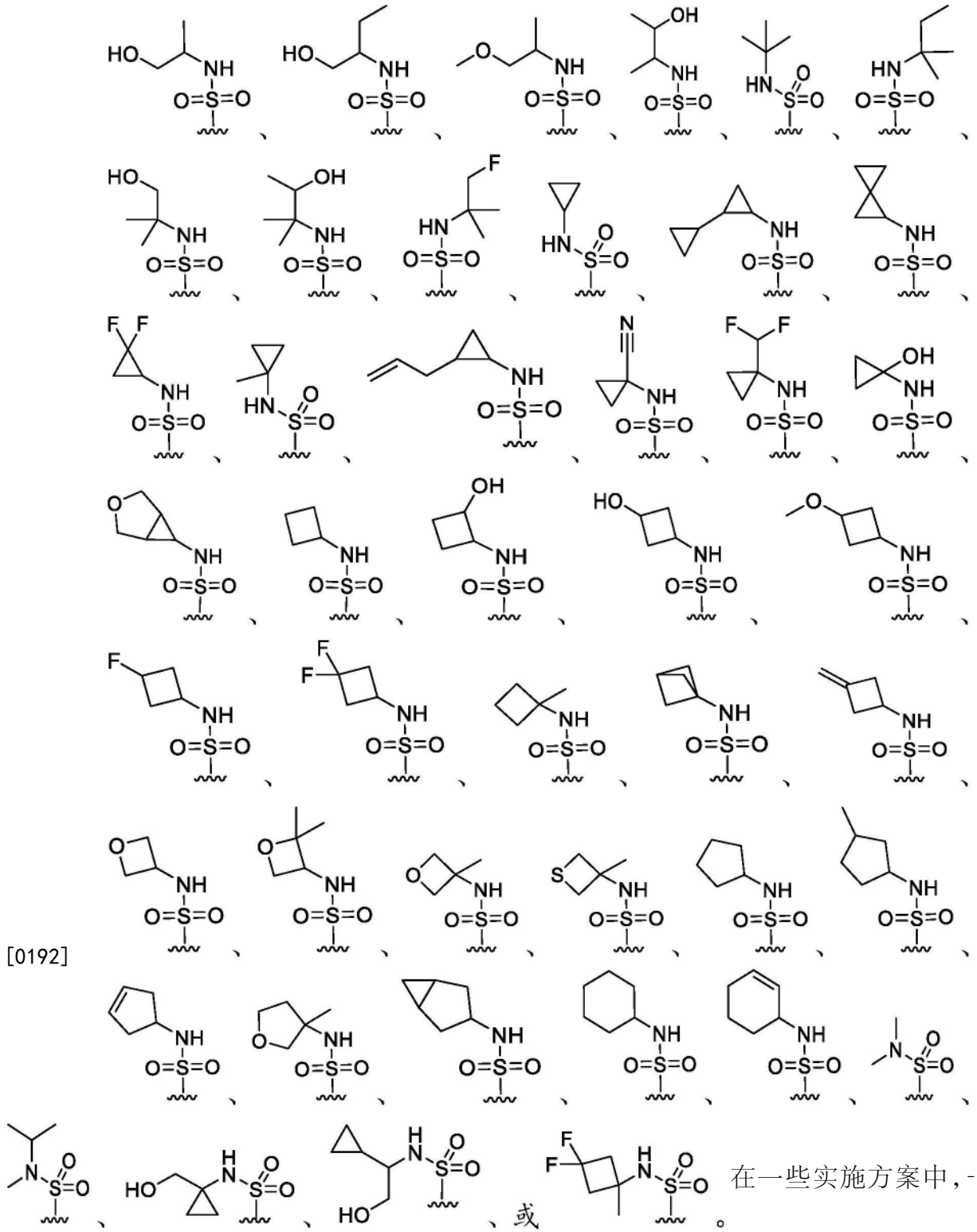




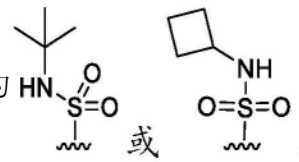
在一些实施方案中，$-S(O)_2R^{a16}$为、或。在一些实施方案中，R^{a16}为C_{3-10}环烷基；或3至12元杂环烷基，其任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由C_{1-6}烷基或卤基组成的组的取代基取代。在一些实施方案中，$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$为$-C(O)NR^{a19}R^{a20}$或$-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$。在一些实施方案中，$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$为$-C(O)NR^{a19}R^{a20}$。在一些实施方案中，$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$为$-(CR^{a17}R^{a18})C(O)NR^{a19}R^{a20}$。在一些实施方案中，$R^{a17}$和$R^{a18}$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中，$R^{a17}$和$R^{a18}$各自为氢。在一些实施方案中，$R^{a19}$和$R^{a20}$各自独立地为氢、$C_{1-6}$烷基、或$C_{3-10}$环烷基。在一些实施方案中，$R^{a21}$为氢、$C_{3-10}$环烷基、或任选地被一个或多个$C_{3-10}$环烷基取代的$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中，$-SR^{a21}$为或。在一些实施方案中，R^{a22}为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个C_{3-10}环烷基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，$-C(O)R^{a22}$为。在一些实施方案中，R^{a23}和R^{a24}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个C_{3-10}环烷基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，$-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$为。在一些实施方案中，R^{24}为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个C_{3-10}环烷基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，$-C=NR^{a25}$为。在一些实施方案中，Z^1-Z^4各自独立地为被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基：-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基或C_{1-3}烷基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中，Z^1-Z^4各自独立地为

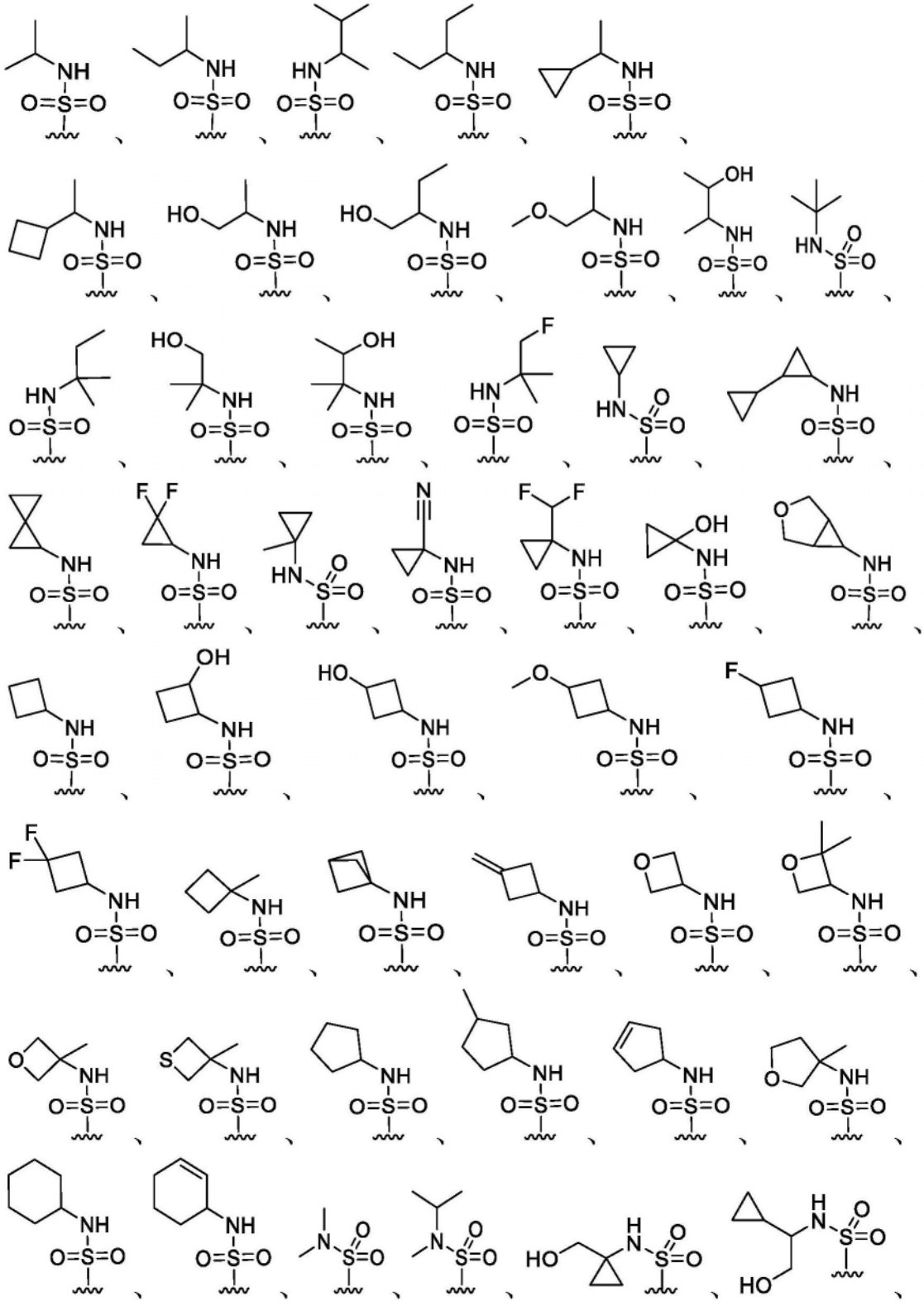


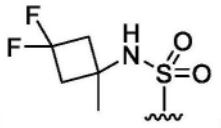


[0191] 在式(II)的一些实施方案中,Z^6为3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,Z^6为。在一些实施方案中,R^{a26}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a27}为氢。在一些实施方案中,R^{a27}和R^{a28}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a27}和R^{a28}各自独立地为氢、环丙基、乙基、或异丙基。在一些实施方案中,R^{a29}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a29}为氢。在一些实施方案中,R^{a30}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a30}为叔丁基。在一些实施方案中,-N=S(O)$R^{a31}R^{a32}$为。在一些实施方案中,R^{a31}和R^{a32}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a31}和R^{a32}各自独立地为甲基或环戊基。在一些实施方案中,-S(O)R^{a33}为。在一些实施方案中,R^{a33}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a33}为环戊基。在一些实施方案中,-S(O)(NR^{a34})R^{a35}为。在一些实施方案中,R^{a34}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a34}为氢或甲基。在一些实施方案中,R^{a35}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a35}为环戊基。在一些实施方案中,-S(O)$_2$N$R^{a34}R^{a35}$为。

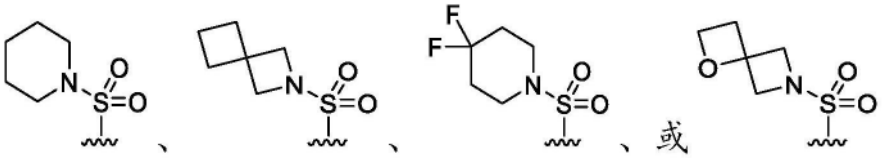
[0192] 

在一些实施方案中，-S(O)$_2$NR^{a34}R^{a35}为  在一些实施方案中，-S(O)$_2$NR^{a34}R^{a35}为

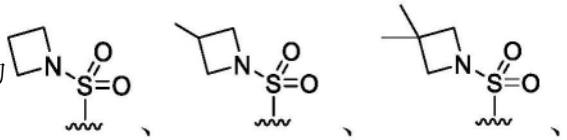
[0193] 

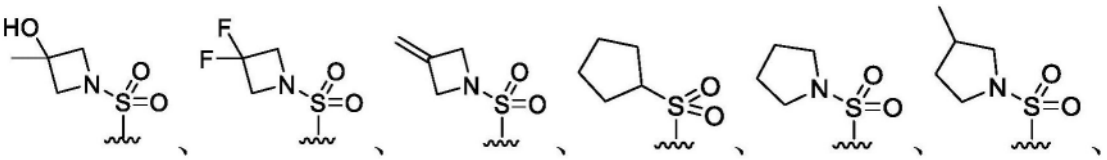
或 。在一些实施方案中，R^{a36}和R^{a37}各自独立地为氢；任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、-S(C_{1-6}烷基)、和卤基；C_{2-6}烯基；任选地被一个、两个、

三个、四个、五个或更多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{3-10}环烷基:C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由-OH、-O(C_{1-6}烷基)、和卤基组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;C_{3-10}环烯基;或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个C_{1-6}烷基取代的3至12元杂环烷基。在一些实施方案中,R^{a36}和R^{a37}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{a36}为氢并且R^{a37}为丁基。在一些实施方案中,R^{a37}为叔丁基。在一些实施方案中,-S(O)$_2R^{a38}$为

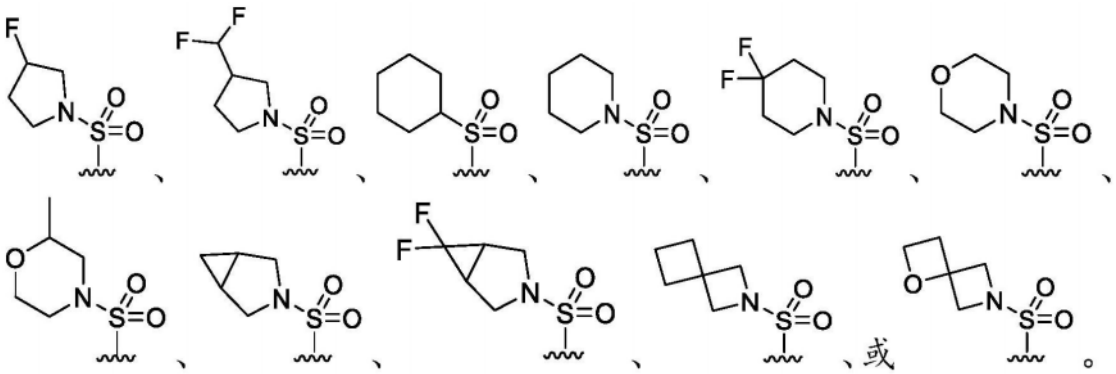


在一些实施方案中,-S(O)$_2R^{a38}$为

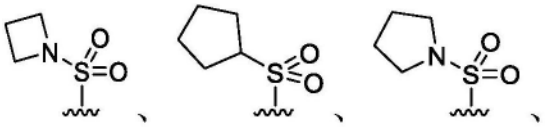


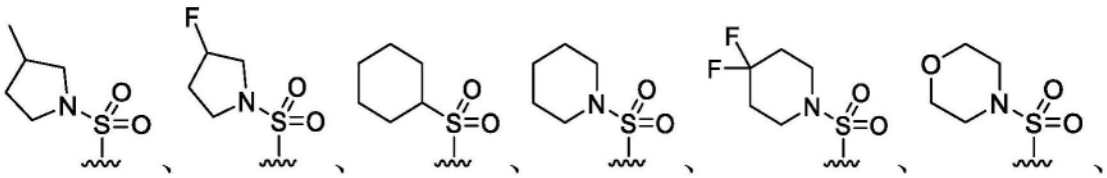


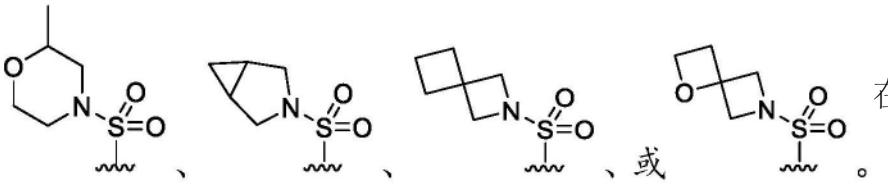
[0194]



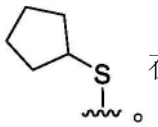
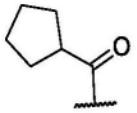
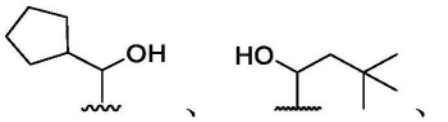
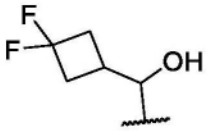
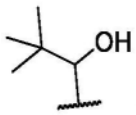
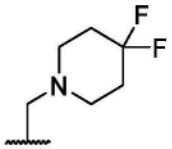
[0195] 在一些实施方案中,-S(O)$_2R^{a38}$为

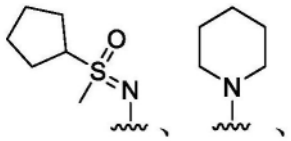


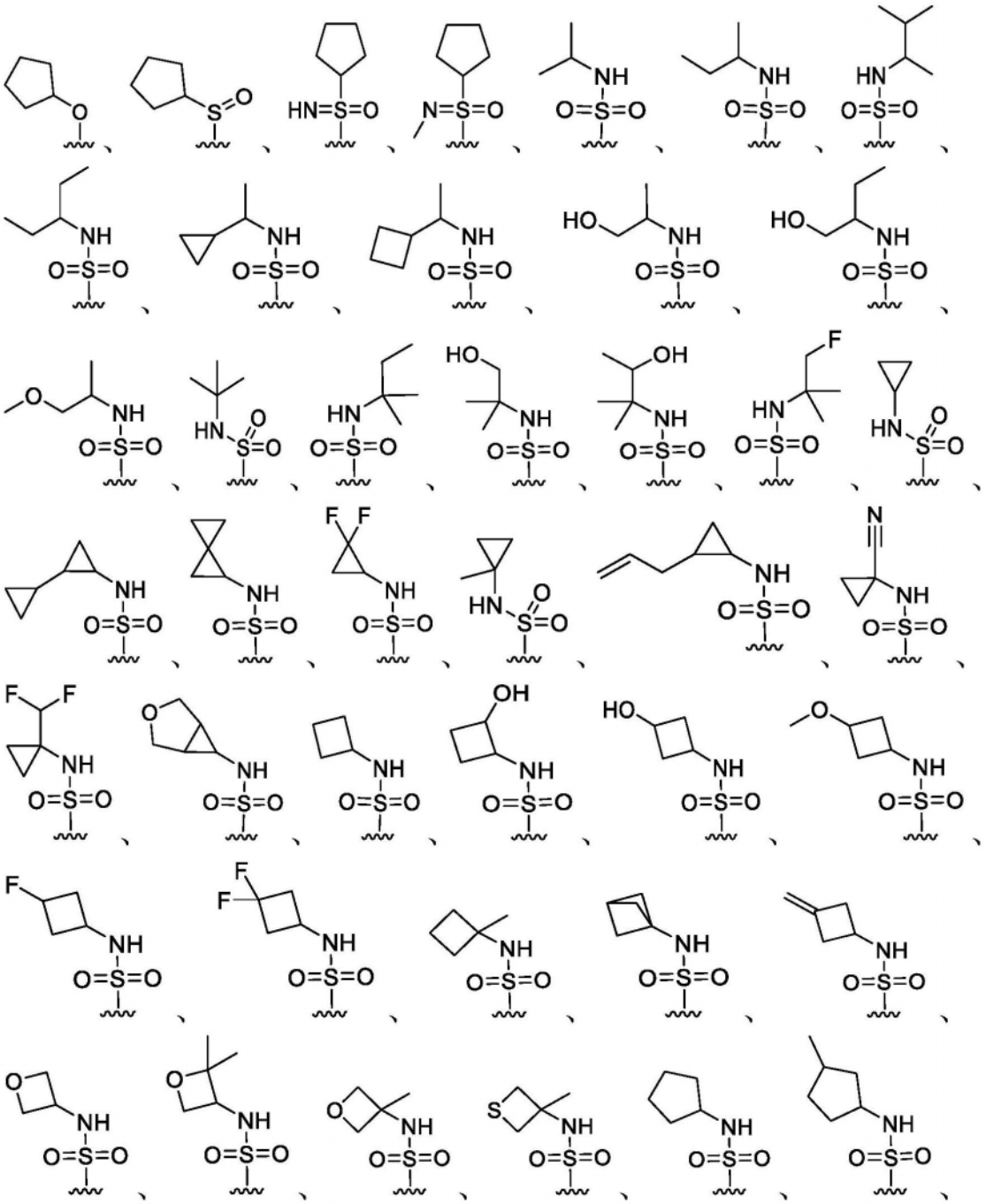


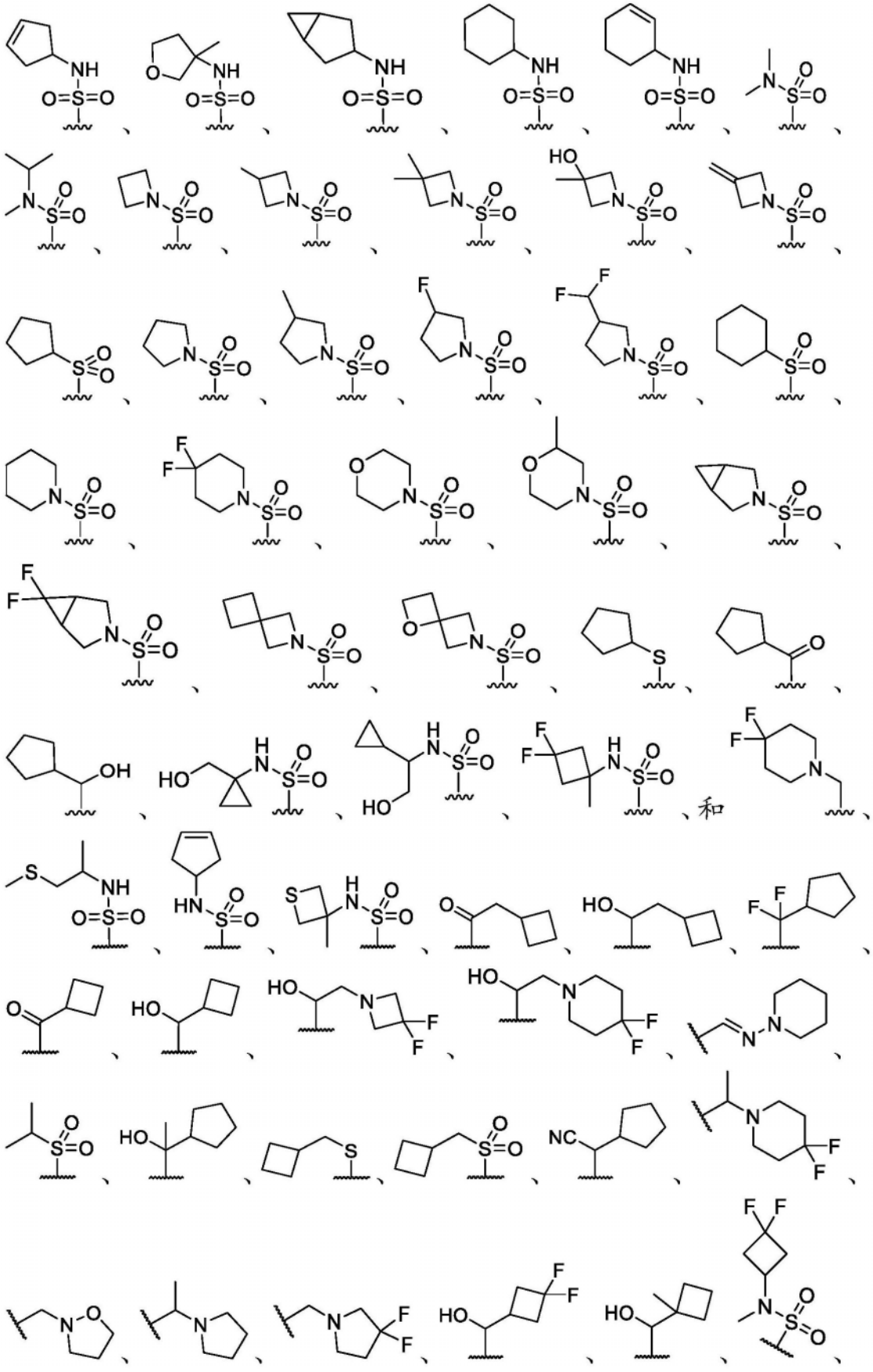


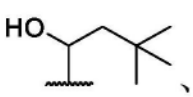
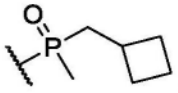
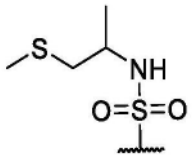
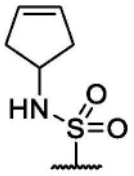
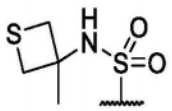
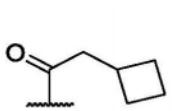
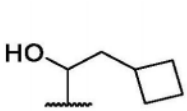
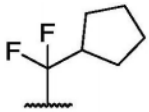
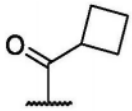
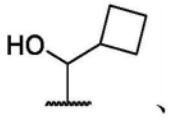
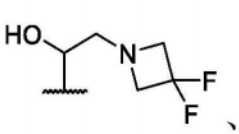
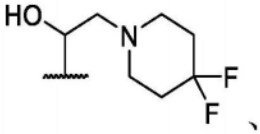
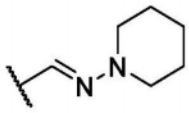
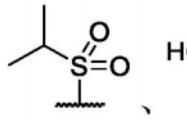
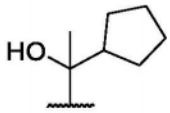
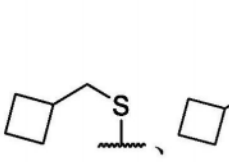
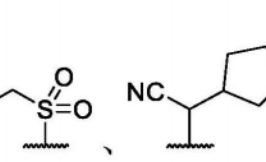
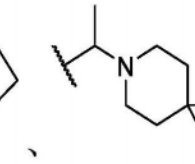
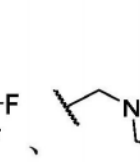
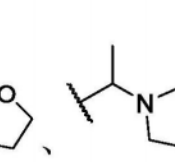
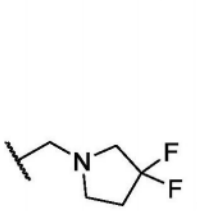
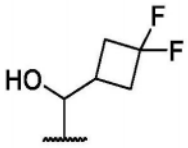
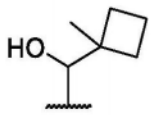
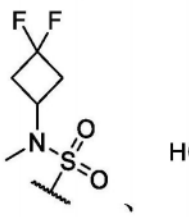
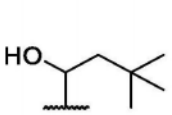
在一些实施方案中,R^{a38}为C_{3-10}环烷基;或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由C_{1-6}烷基或卤

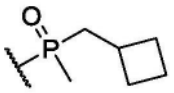
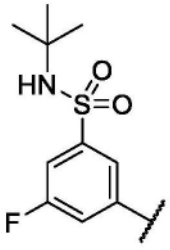
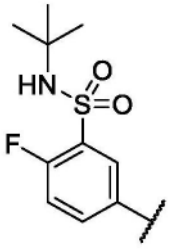
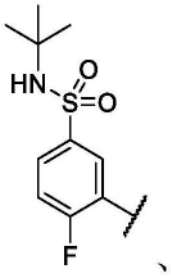
基组成的组的取代基取代的3至12元杂环烷基。在一些实施方案中,-SR^{a39}为。在一些实施方案中,R^{a39}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^{a40}为C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,-$C(O)R^{a40}$为。在一些实施方案中,-$CH(Z^7)(Z^8)$,其中Z^7为氢或-OH,并且Z^8为C_{1-6}烷基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,Z^7为-OH。在一些实施方案中,Z^7为H。在一些实施方案中,Z^8为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,Z^8为任选地被一个或多个卤基取代的C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,Z^8为任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基。在一些实施方案中,-$CH(Z^7)(Z^8)$为、、、、或。

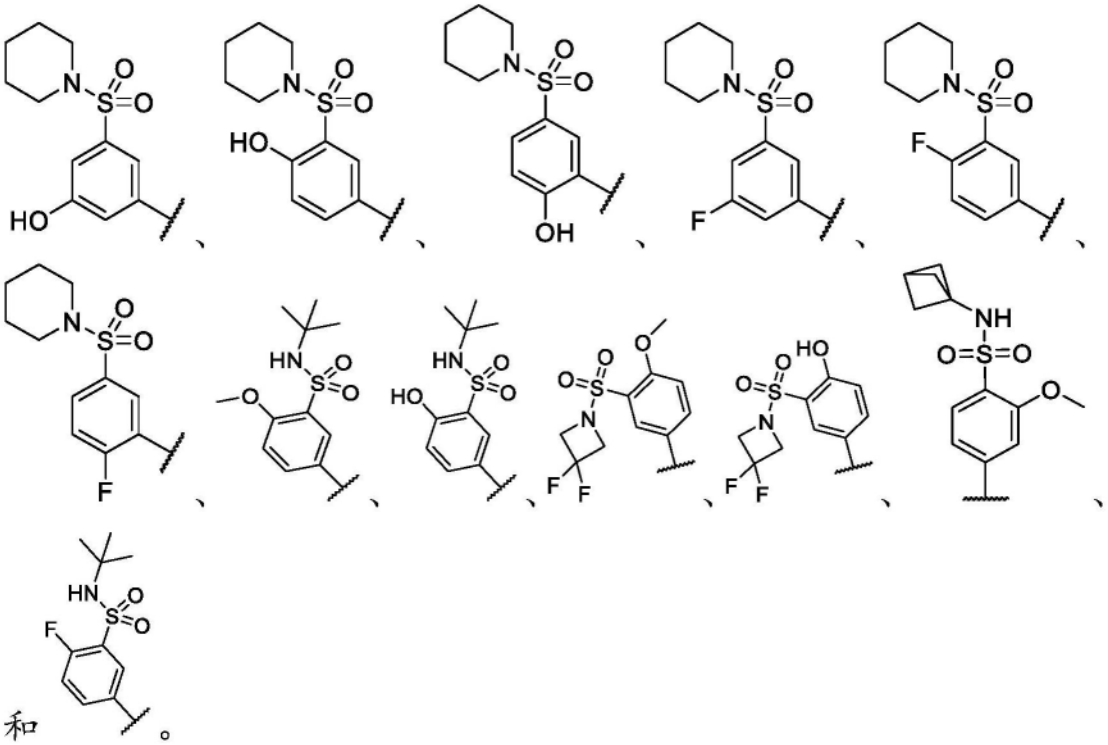
[0196] 在式(II)的一些实施方案中,Z^1、Z^2、Z^3和Z^4各自独立地选自由以下组成的组:氟、氯、-OH、氨基、-CH_2OH、、、



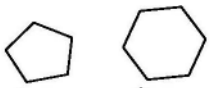
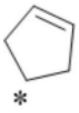
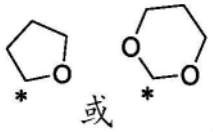
[0197] 

[0198]  。在一些实施方案中，Z^1、Z^2、Z^3和Z^4各自独立地选自由以下组成的组：$-CH_2OH$、 、                       和

。在一些实施方案中，环A为双取代苯基。在一些实施方案中，环A选自由以下组成的组：  、



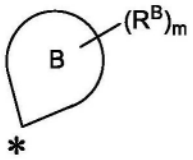
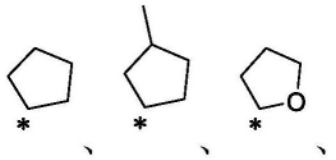
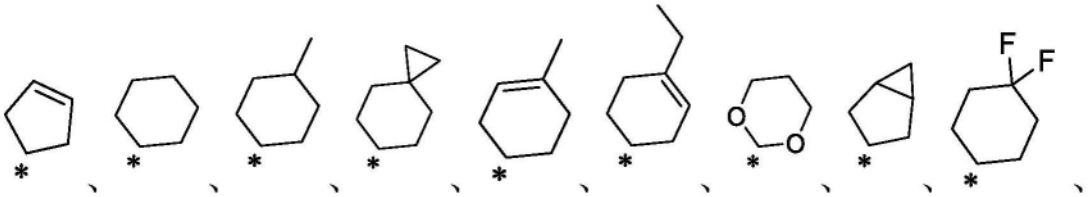
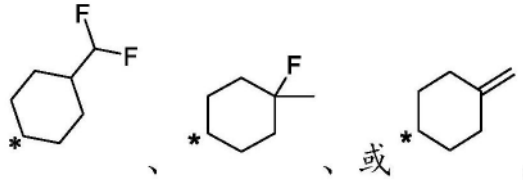
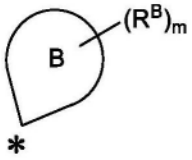
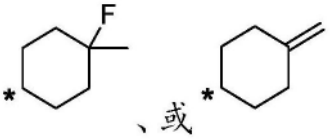
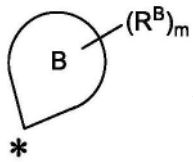
和 。

[0199] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳。在一些实施方案中,环B为C_{5-7}环烷基。在一些实施方案中,环B为环戊基、环己基、或环庚基。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,环B为C_{5-7}环烯基。在一些实施方案中,环B为环戊烯基、环己烯基、或环庚烯基。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,环B为5至7元杂环烷基。在一些实施方案中,环B为5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳。在一些实施方案中,环B为四氢呋喃基或1,3-二噁烷基。在一些实施方案中,环B为其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。

[0200] 在式(II)的一些实施方案中,环B被m个R^B基团取代,其中每个R^B基团独立地为卤基,任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个卤基取代的C_{1-6}烷基,或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中,R^B基团为甲基或乙基。在一些实施方案中,两

个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成环丙基。在一些实施方案中,两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

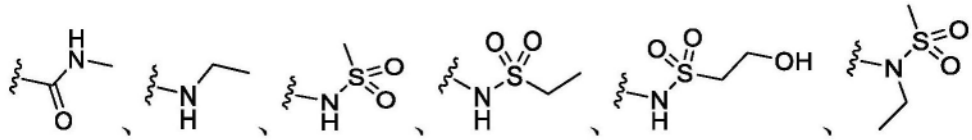
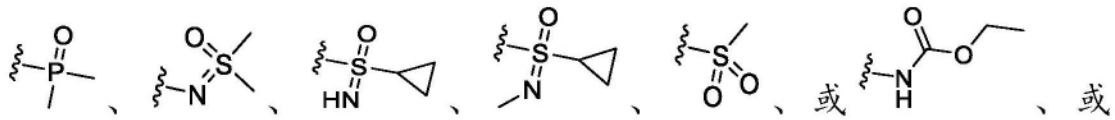
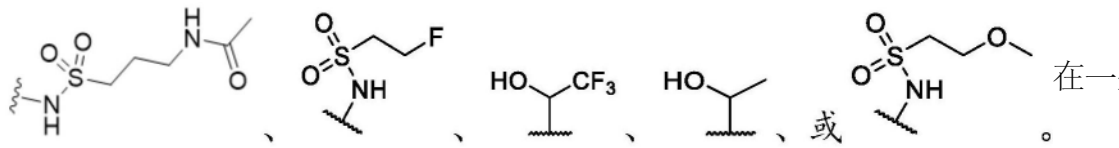
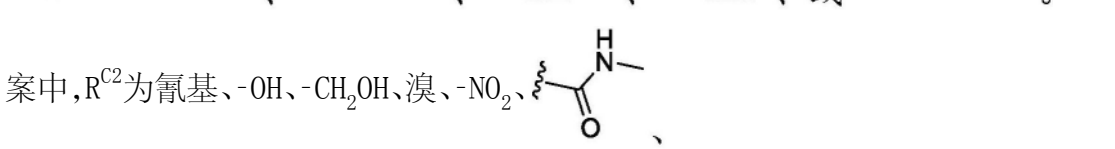
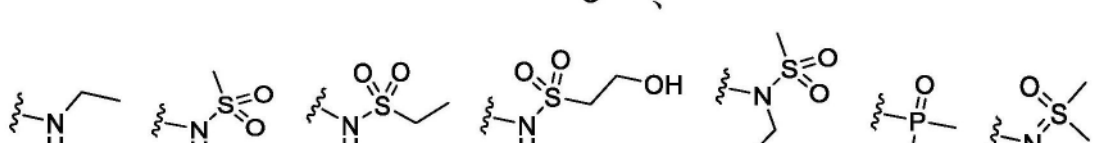
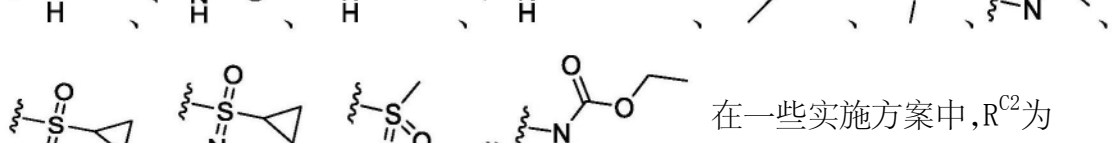
[0201] 在式(II)的一些实施方案中,m为0、1、2、3或4。在一些实施方案中,m为0、1、2或3。在一些实施方案中,m为0、1或2。在一些实施方案中,m为0或1。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。

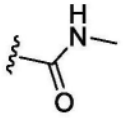
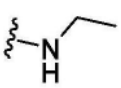
[0202] 在一些实施方案中,式(II)的为、、、或,其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,式(II)的为、或,其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。在一些实施方案中,为,其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。

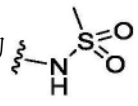
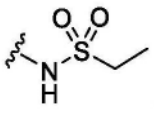
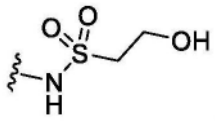
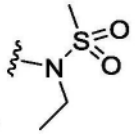
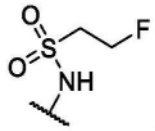
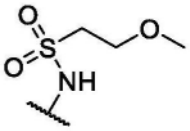
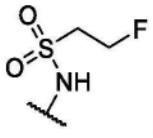
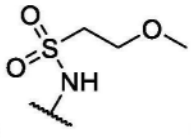
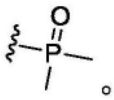
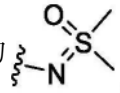
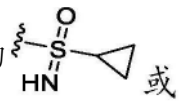
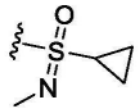
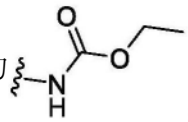
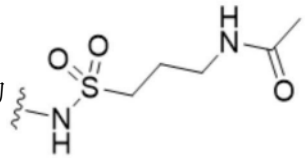
[0203] 在式(II)或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,Y^1为N或CR^{C1};Y^2为N或CR^{C2};Y^3为N或CR^{C3};并且Y^4为N或CR^{C4}。在一些实施方案中,Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N。在一些实施方案中,Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过两个为N。在一些实施方案中,Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过一个为N。在一些实施方案中,Y^1为CR^{C1};Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。在一些实施方案中,Y^1为N;Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。在一些实施方案中,Y^1为CR^{C1};Y^2为N;Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0204] 在式(II)的一些实施方案中,R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢或R^F,其中R^F为卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、$-O-S(O)_2R^{c19}$、或被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0205] 在式(II)的一些实施方案中,R^{C1}为氢或卤基。在一些实施方案中,R^{C1}为氢或氟。在一些实施方案中,R^{C3}为氢。在一些实施方案中,R^{C4}为氢或$-NH_2$。在一些实施方案中,R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自独立地为氢、卤基、或$-NH_2$。

[0206] 在式(II)的一些实施方案中,R^{C2}为氰基、-OH、-CH_2OH、氟、溴、-NO_2、、、、在一些实施方案中,R^{C2}为氰基、-OH、-CH_2OH、溴、-NO_2、、在一些实施方案中,R^{C2}为氰基、-OH、卤基、-NO_2、C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-$S(O)_2R^{c13}$、-$NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、-$NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{C2}为氰基、-OH、卤基、-NO_2、C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-$S(O)_2R^{c13}$、-$NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{C2}为-O-$S(O)_2R^{c19}$。

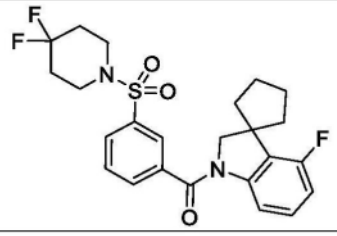
[0207] 在一些实施方案中,-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$为在一些实施方案中,R^{c1}和R^{c2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{c1}和R^{c2}各自独立地为氢、甲基、或乙基。在一些实施方案中,-$NR^{c3}R^{c4}$为。在一些实施方案中,R^{c3}和R^{c4}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^{c1}和R^{c2}各自独立地为氢、甲基、或乙基。在一些实施方案中,-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$

为、、、、或。在一些实施方案中，$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$为或。在一些实施方案中，R^{c5}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c5}为氢、甲基、或乙基。在一些实施方案中，R^{c6}为氢或任选地被一个、两个、三个、四个、五个或更多个独立地选自以下的取代基取代的C_{1-6}烷基：卤基、-OH、$-O(C_{1-6}$烷基)、和$-NHC(O)(C_{1-6}$烷基)。在一些实施方案中，R^{c5}为甲基或$-CH_2CH_2OH$。在一些实施方案中，R^{c5}为氢。在一些实施方案中，R^{c6}为乙基。在一些实施方案中，R^{c6}为$-CH_2CH_2F$。在一些实施方案中，R^{c6}为$-OCH_3$。在一些实施方案中，$-P(O)R^{c7}R^{c8}$为。在一些实施方案中，R^{c7}和R^{c8}各自独立地为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c7}和R^{c8}各自为甲基。在一些实施方案中，$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$为。在一些实施方案中，R^{c9}和R^{c10}各自独立地为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c9}和R^{c10}各自为甲基。在一些实施方案中，$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$为或。在一些实施方案中，R^{c11}为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c11}为氢或甲基。在一些实施方案中，R^{c12}为C_{1-6}烷基或C_{3-10}环烷基。在一些实施方案中，R^{c12}为环丙基。在一些实施方案中，$-S(O)_2R^{c13}$为。在一些实施方案中，R^{c13}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c13}为甲基。在一些实施方案中，$NR^{c14}C(O)OR^{c15}$为。在一些实施方案中，R^{c14}和R^{c15}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{c14}为氢。在一些实施方案中，R^{c15}为乙基。在一些实施方案中，$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$为。在一些实施方案中，$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$为$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-3}NR^{c17}C(O)R^{c18}$。在一些实施方案中，$R^{c16}$、$R^{c17}$和$R^{c18}$各自独立地为氢或$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中，$R^{c16}$和$R^{c17}$为氢。在一些实施方案中，$R^{c18}$为甲基。

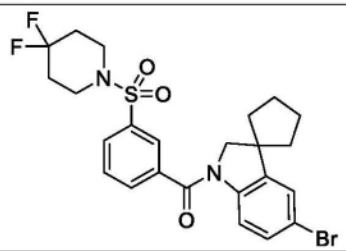
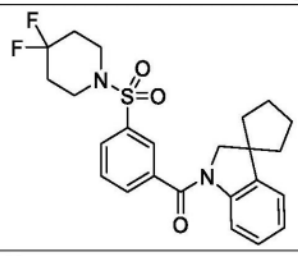
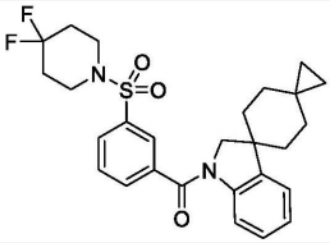
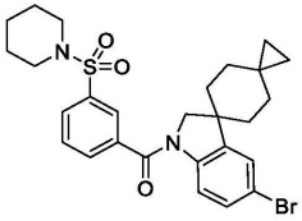
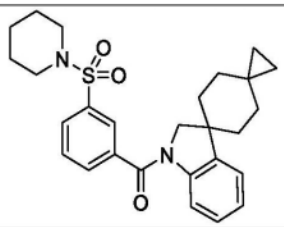
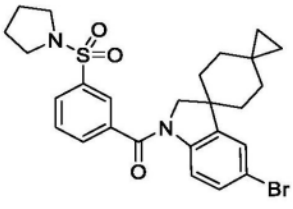
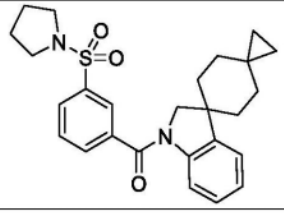
[0208] 在一些实施方案中，本文提供了表1描述的化合物和其药学上可接受的盐。

[0209] 表1.

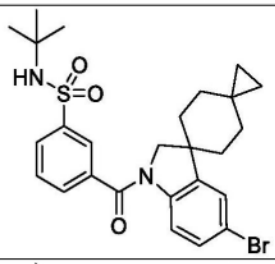
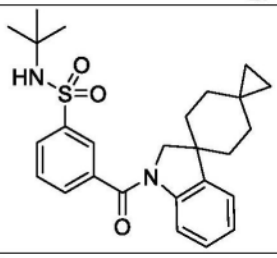
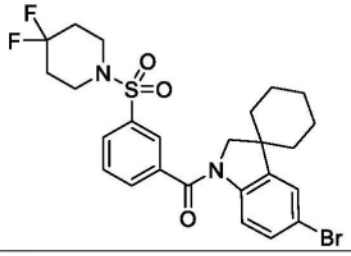
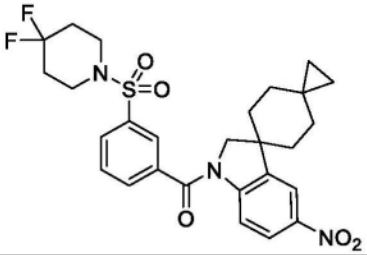
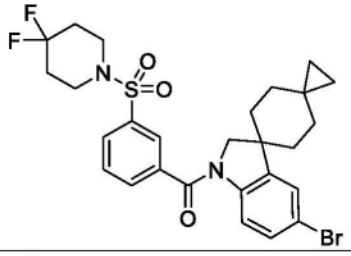
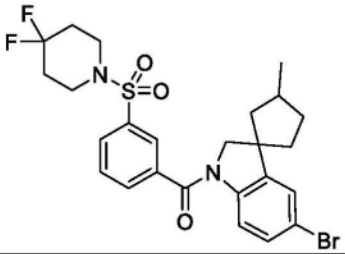
[0210]

化合物编号	结构	名称
化合物 1		(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮

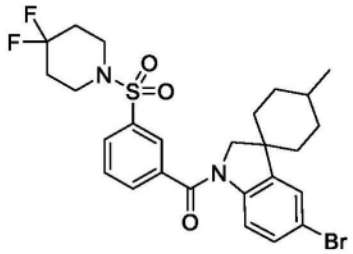
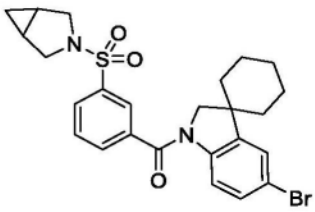
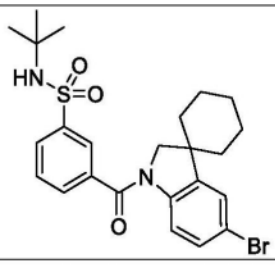
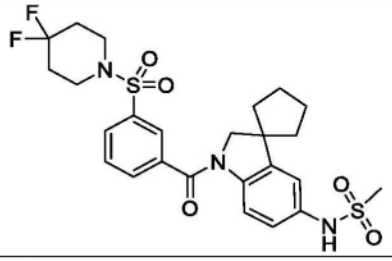
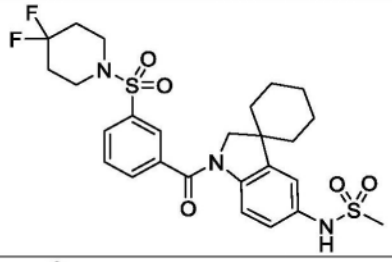
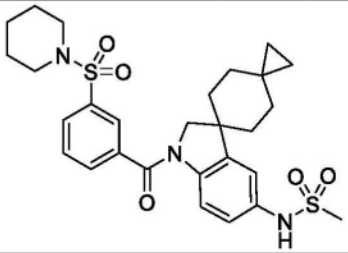
[0211]

化合物编号	结构	名称
化合物 2		(5'-溴螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物 3		(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮
化合物 4		(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮
化合物 5		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)甲酮
化合物 6		二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)甲酮
化合物 7		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)甲酮
化合物 8		二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基(3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯基)甲酮

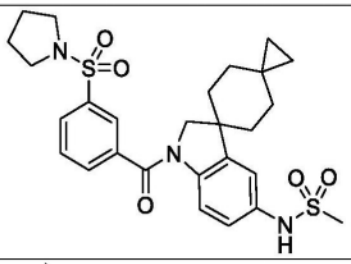
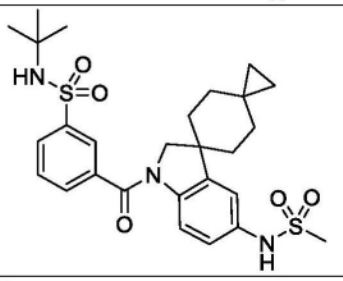
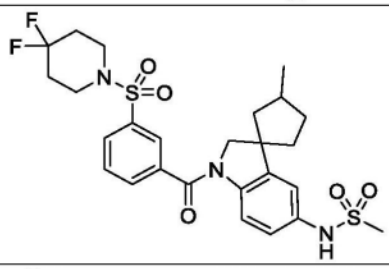
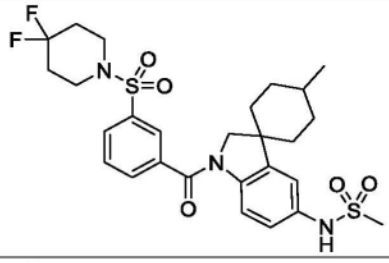
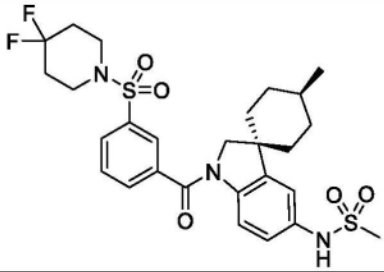
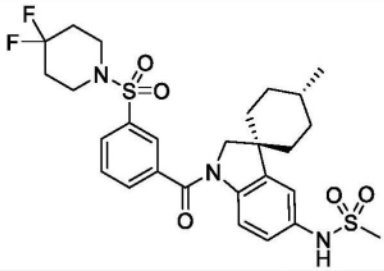
[0212]

化合物编号	结构	名称
化合物 9		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物 10		N-(叔丁基)-3-(二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物 11		(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物 12		(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(5"-硝基二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮
化合物 13		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物 14		(5'-溴-3-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)甲酮

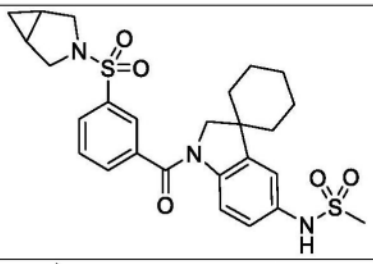
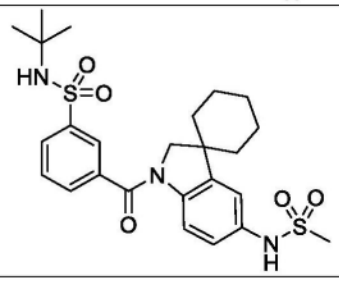
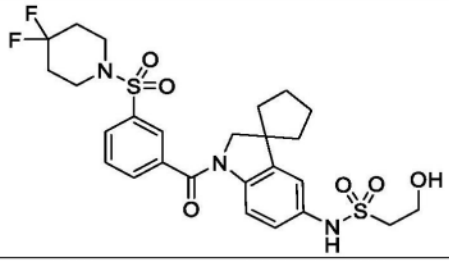
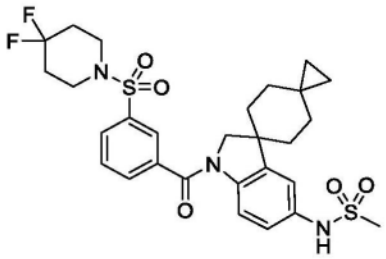
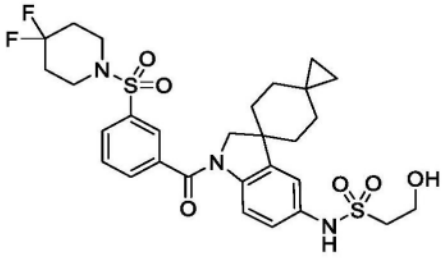
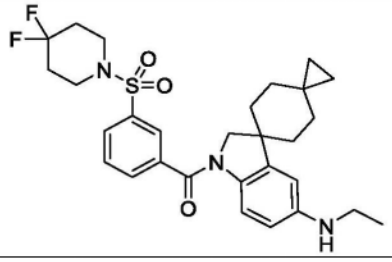
[0213]

化合物编号	结构	名称
化合物15		(5'-溴-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物16		(3-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)磺酰基)苯基)(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮
化合物17		3-(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物18		N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物19		N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物20		N-(1''-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺

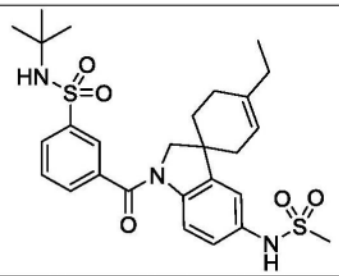
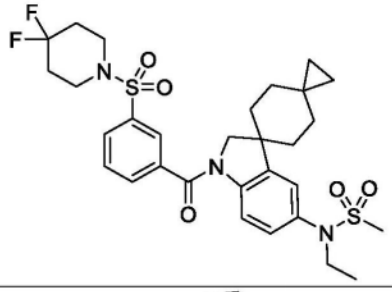
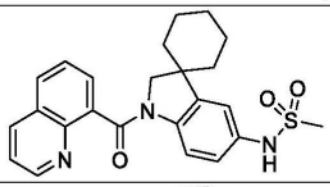
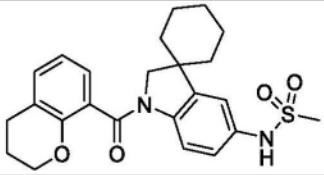
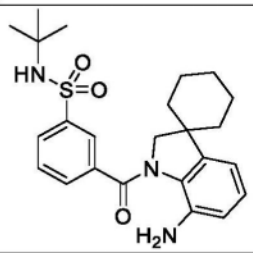
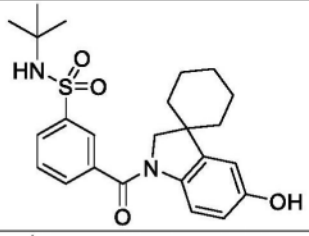
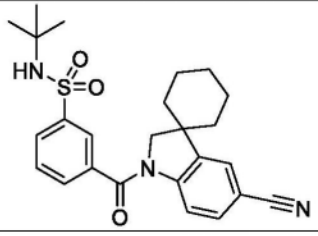
[0214]

化合物编号	结构	名称
化合物21		N-(1''-(3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺
化合物22		N-(叔丁基)-3-(5''-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-1''-羰基)苯磺酰胺
化合物23		N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)-3-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物24		N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
(1s,4s)-化合物24		N-((1s,4s)-1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
(1r,4r)-化合物24		N-((1r,4r)-1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺

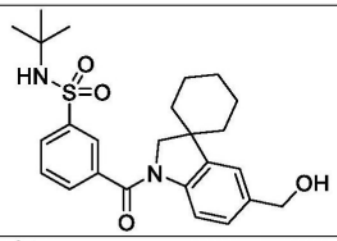
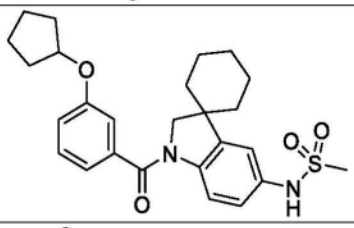
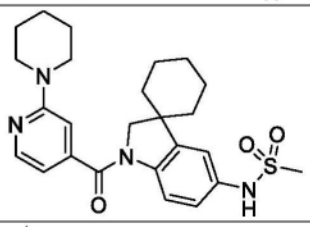
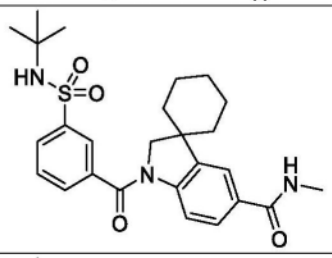
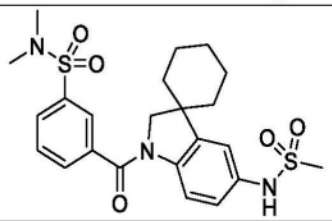
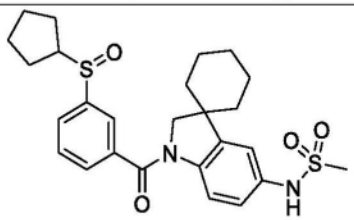
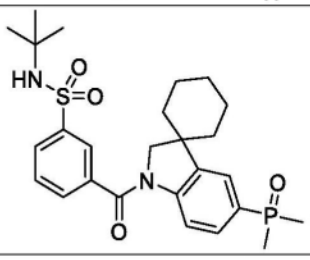
[0215]

化合物编号	结构	名称
化合物25		N-(1'-(3-((3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物26		N-(叔丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物27		N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺
化合物28		N-(1''-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺
化合物29		N-(1''-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺
化合物30		(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(5''-(乙氨基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-1''-基)甲酮

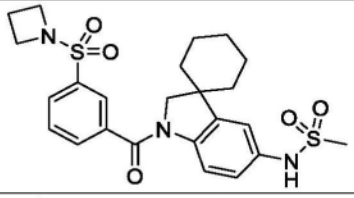
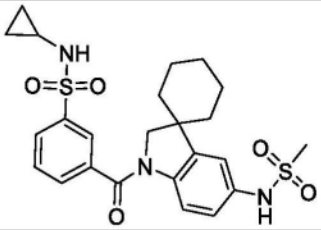
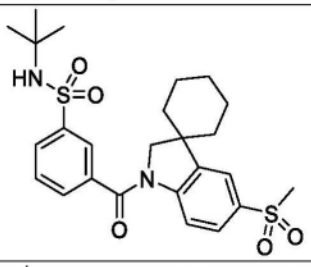
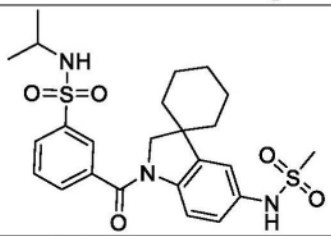
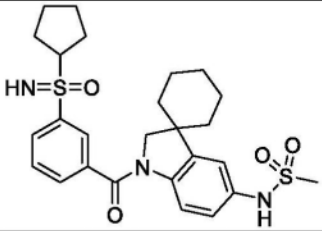
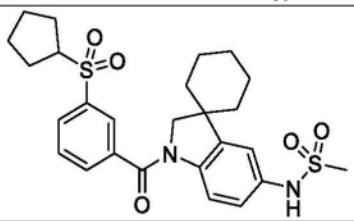
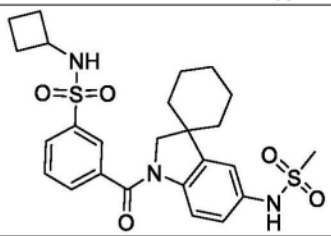
[0216]

化合物编号	结构	名称
化合物31		N-(叔丁基)-3-(4-乙基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-3-烯-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物32		N-(1''-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)-N-乙基甲磺酰胺
化合物33		N-(1'-(喹啉-8-羰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物34		N-(1'-(色满-8-羰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物35		3-(7'-氨基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物36		N-(叔丁基)-3-(5'-羟基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物37		N-(叔丁基)-3-(5'-氰基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

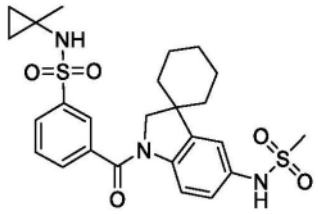
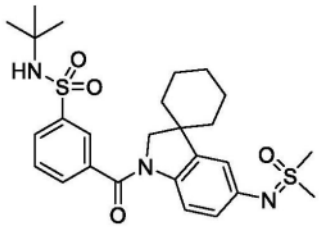
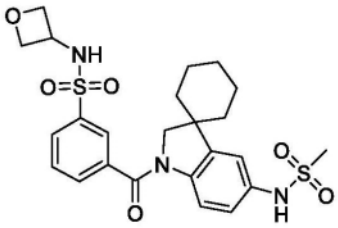
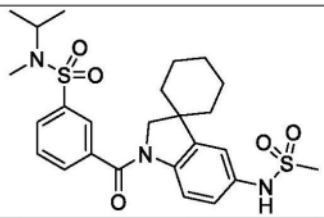
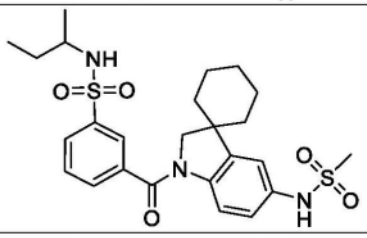
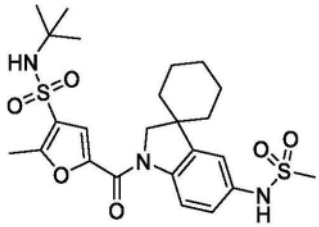
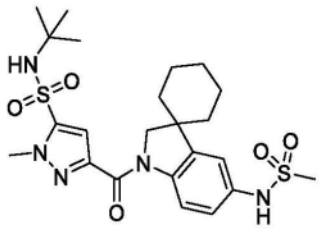
[0217]

化合物编号	结构	名称
化合物38		N-(叔丁基)-3-(5'-(羟甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物39		N-(1'-(3-(环戊氧基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物40		N-(1'-(2-(哌啶-1-基)异烟碱酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物41		1'-(3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯甲酰基)-N-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-甲酰胺
化合物42		N,N-二甲基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物43		N-(1'-(3-(环戊基亚磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物44		N-(叔丁基)-3-(5'-(二甲基磷酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

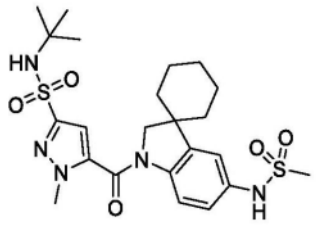
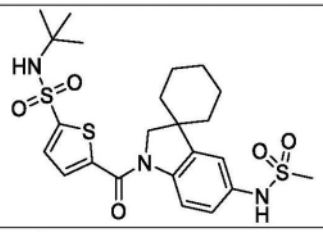
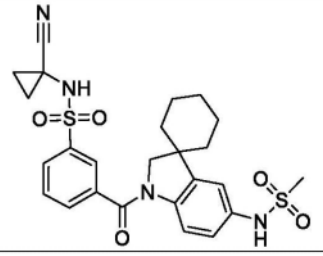
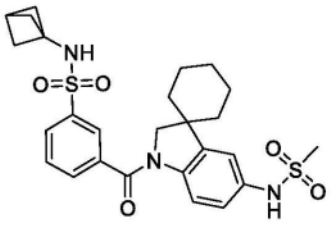
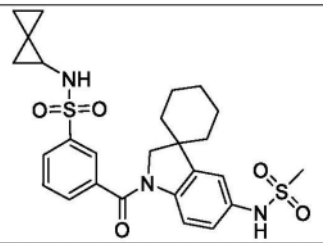
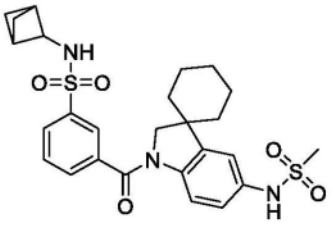
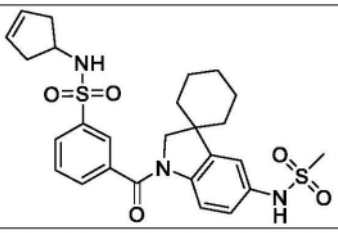
[0218]

化合物编号	结构	名称
化合物45		N-(1'-(3-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物46		N-环丙基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物47		N-(叔丁基)-3-(5'-(甲磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物48		N-异丙基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物49		N-(1'-(3-(环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物50		N-(1'-(3-(环戊基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物51		N-环丁基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

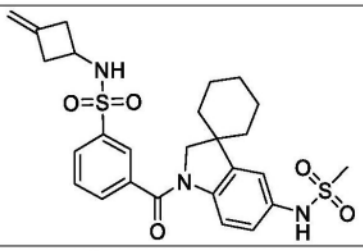
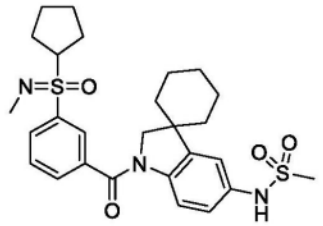
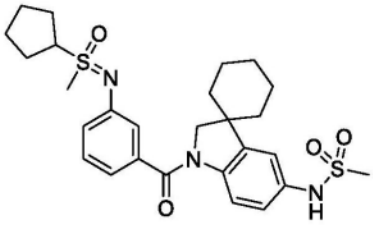
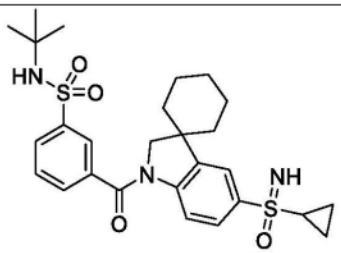
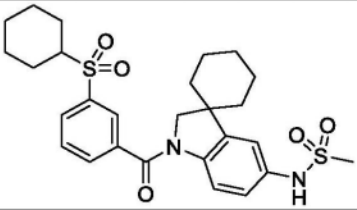
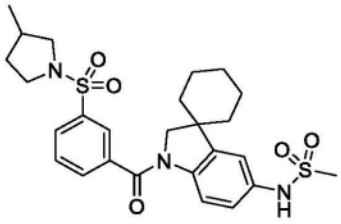
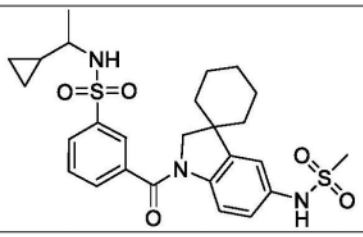
[0219]

化合物编号	结构	名称
化合物52		3-({5'-甲磺酰胺基-1',2'-二氢螺[环己烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)-N-(1-甲基环丙基)苯-1-磺酰胺
化合物53		N-(叔丁基)-3-(5'-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚硫基)氨基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物54		3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺
化合物55		N-异丙基-N-甲基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物56		N-(仲丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物57		N-(叔丁基)-2-甲基-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)呋喃-3-磺酰胺
化合物58		N-(叔丁基)-1-甲基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-1H-吡唑-5-磺酰胺

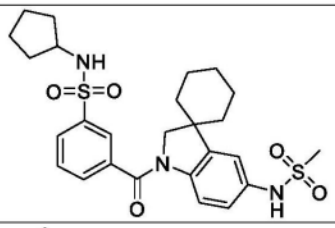
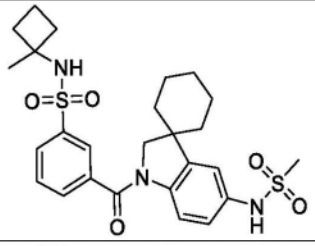
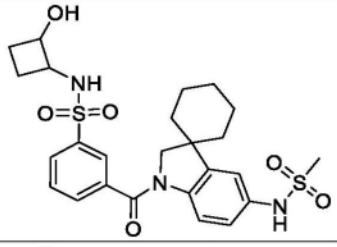
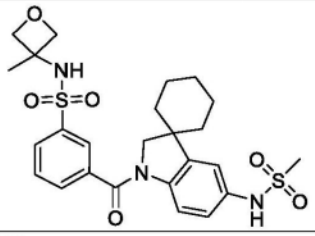
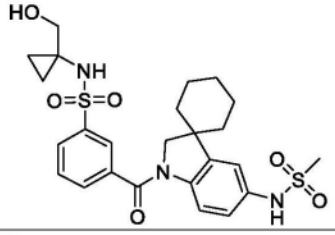
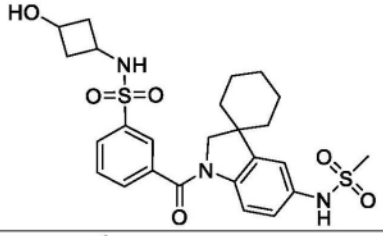
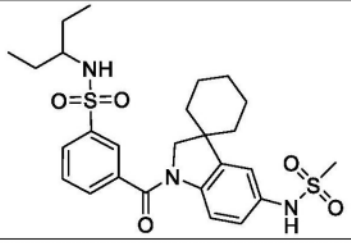
[0220]

化合物编号	结构	名称
化合物59		N-(叔丁基)-1-甲基-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-1H-吡唑-3-磺酰胺
化合物60		N-(叔丁基)-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物61		N-(1-氰基环丙基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物62		N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物63		3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(螺[2.2]戊-1-基)苯磺酰胺
化合物64		N-(双环[1.1.1]戊-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物65		N-(环戊-3-烯-1-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

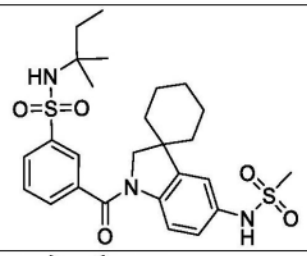
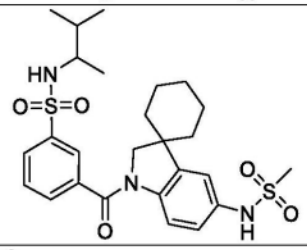
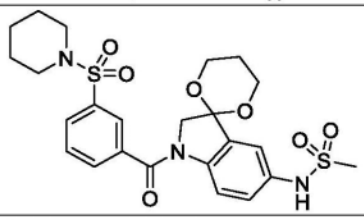
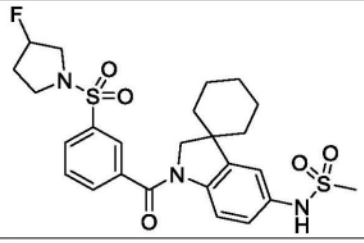
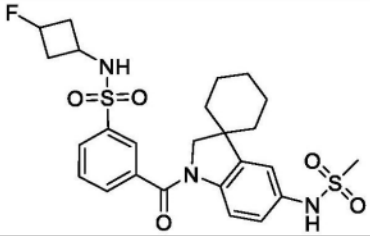
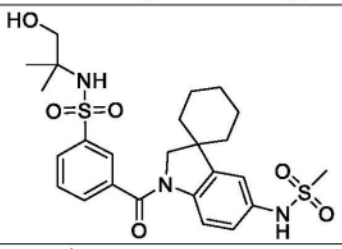
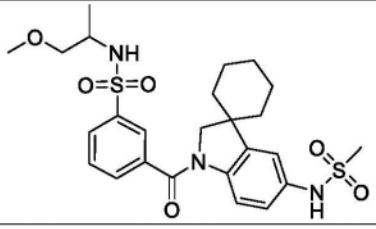
[0221]

化合物编号	结构	名称
化合物66		N-(3-亚甲基环丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物67		N-(1'-(3-(N-甲基环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物68		N-(1'-(3-((环戊基(甲基)(氧代)-λ⁶-亚硫基)氨基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物69		N-(叔丁基)-3-(5'-(环丙烷磺酰亚胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物70		N-(1'-(3-(环己基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物71		N-(1'-(3-((3-甲基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物72		N-(1-环丙基乙基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

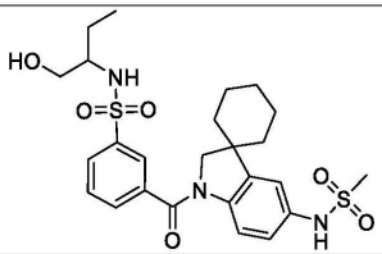
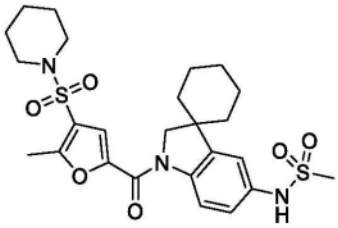
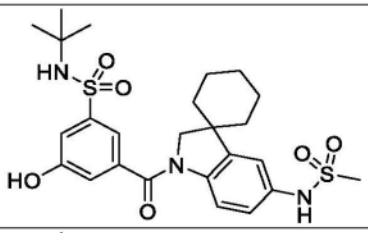
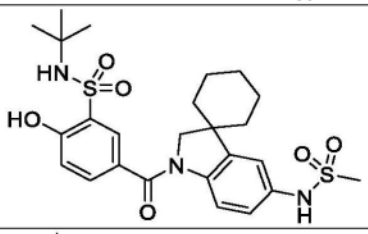
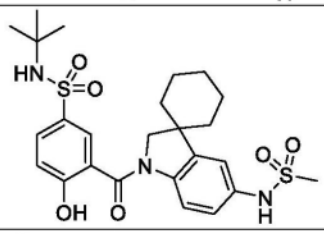
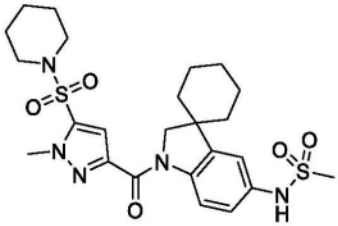
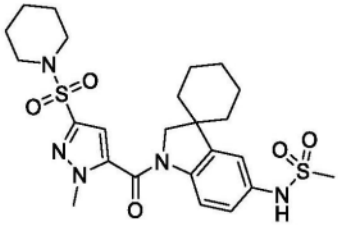
[0222]

化合物编号	结构	名称
化合物73		N-环戊基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物74		N-(1-甲基环丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物75		N-(2-羟基环丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物76		N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物77		N-(1-(羟甲基)环丙基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物78		N-(3-羟基环丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物79		3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(戊-3-基)苯磺酰胺

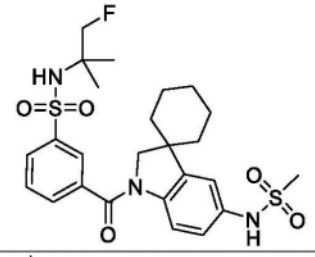
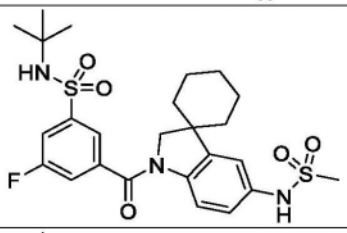
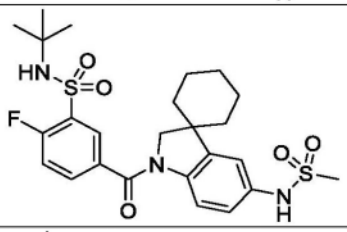
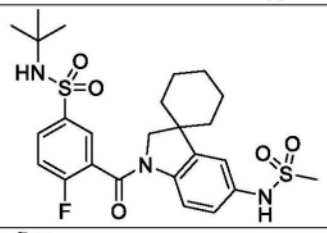
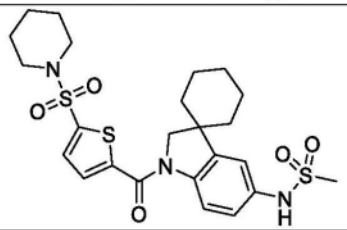
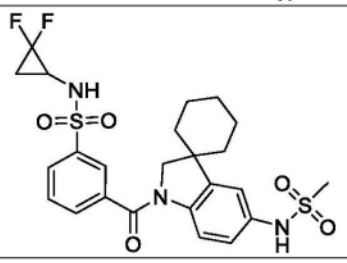
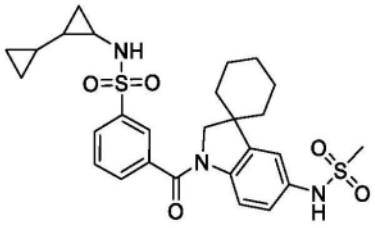
[0223]

化合物编号	结构	名称
化合物80		3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔戊基)苯磺酰胺
化合物81		N-(3-甲基丁-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物82		N-(1-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[吲哚啉-3,2'-[1,3]二噁烷]-5-基)甲磺酰胺
化合物83		N-(1'-(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物84		N-(3-氟环丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物85		N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物86		N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

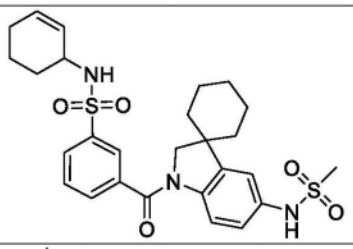
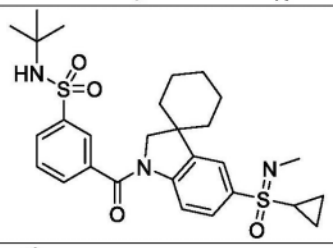
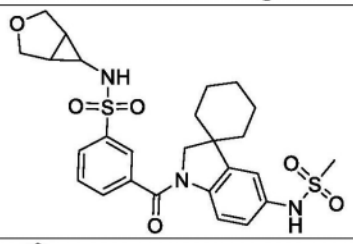
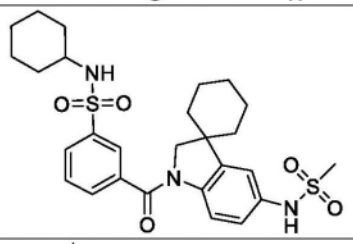
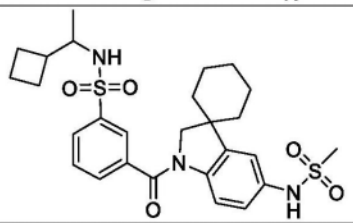
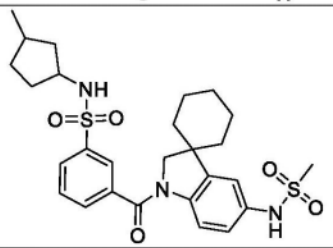
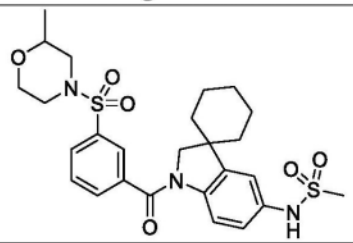
[0224]

化合物编号	结构	名称
化合物87		N-(1-羟基丁-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物88		N-(1'-(5-甲基-4-(哌啶-1-基磺酰基)呋喃-2-羰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物89		N-(叔丁基)-3-羟基-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物90		N-(叔丁基)-2-羟基-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物91		N-(叔丁基)-4-羟基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物92		N-(1'-(1-甲基-5-(哌啶-1-基磺酰基)-1H-吡唑-3-羰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物93		N-(1'-(1-甲基-3-(哌啶-1-基磺酰基)-1H-吡唑-5-羰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺

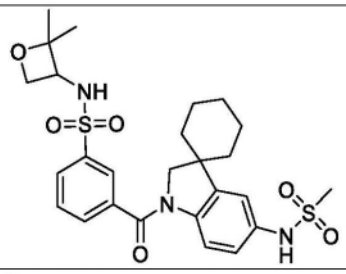
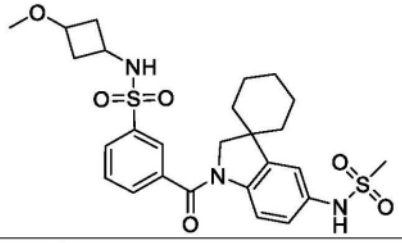
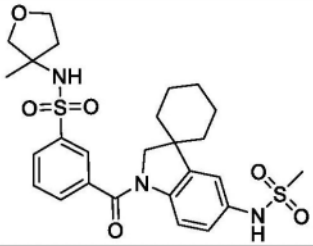
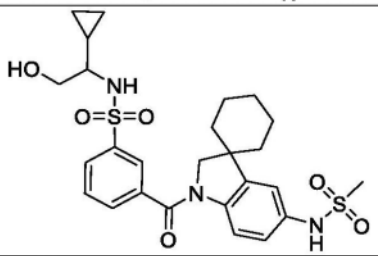
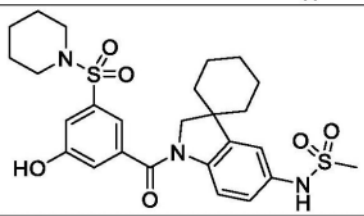
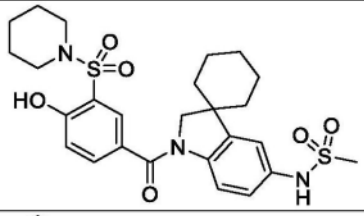
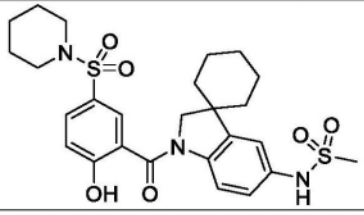
[0225]

化合物编号	结构	名称
化合物94		N-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物95		N-(叔丁基)-3-氟-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物96		N-(叔丁基)-2-氟-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物97		N-(叔丁基)-4-氟-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物98		N-(1'-(5-(哌啶-1-基磺酰基)噻吩-2-羰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物99		N-(2,2-二氟环丙基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物100		N-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

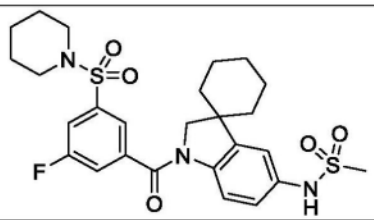
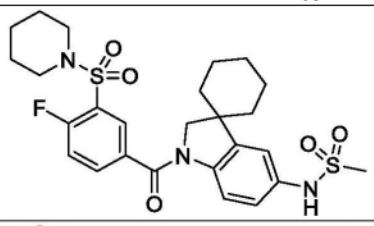
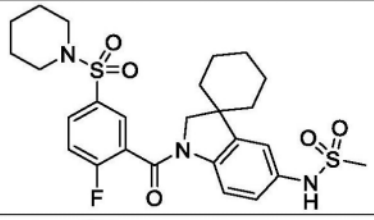
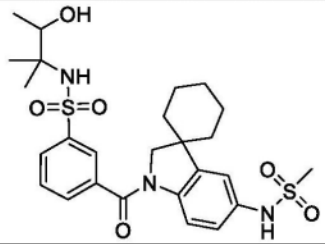
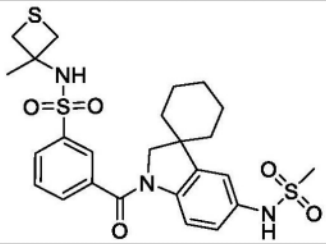
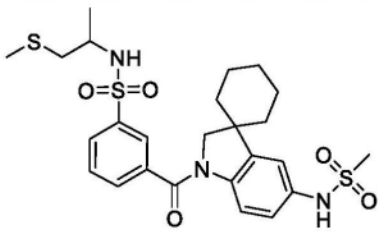
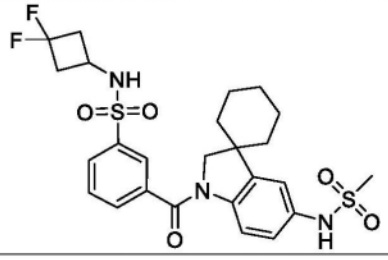
[0226]

化合物编号	结构	名称
化合物101		N-(环己-2-烯-1-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物102		N-(叔丁基)-3-(5'-(N-甲基环丙烷磺酰亚胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物103		N-(3-氧杂双环[3.1.0]己-6-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物104		N-环己基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物105		N-(1-环丁基乙基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物106		N-(3-甲基环戊基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物107		N-(1'-(3-((2-甲基吗啉基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺

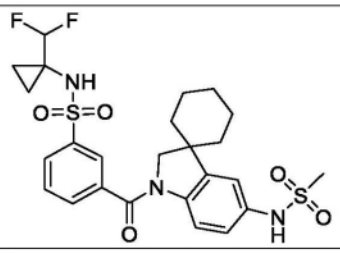
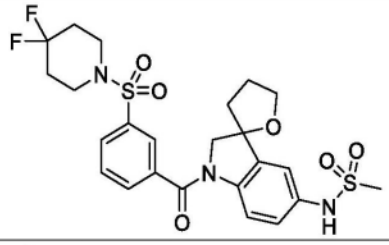
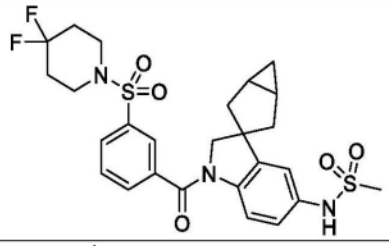
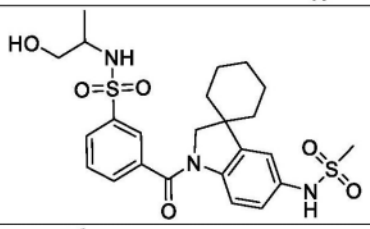
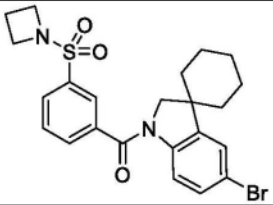
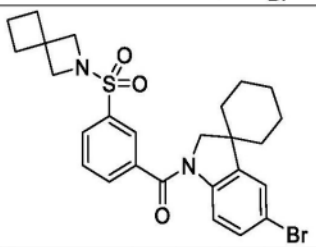
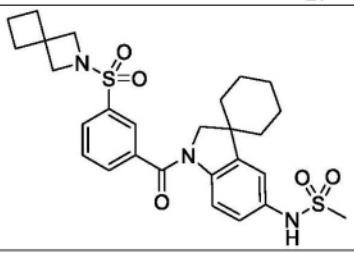
[0227]

化合物编号	结构	名称
化合物108		N-(2,2-二甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物109		N-(3-甲氧基环丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物110		3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(3-甲基四氢呋喃-3-基)苯磺酰胺
化合物111		N-(1-环丙基-2-羟乙基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物112		N-(1'-(3-羟基-5-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物113		N-(1'-(4-羟基-3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物114		N-(1'-(2-羟基-5-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺

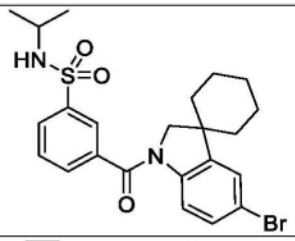
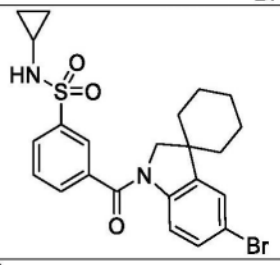
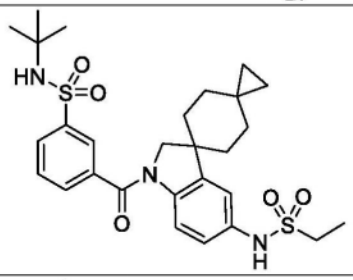
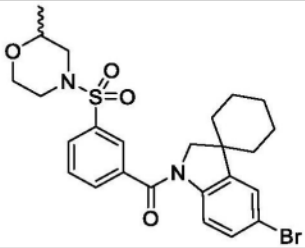
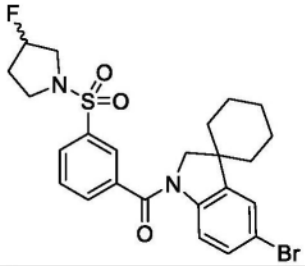
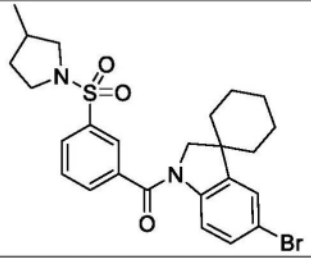
[0228]

化合物编号	结构	名称
化合物115		N-(1'-(3-氟-5-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物116		N-(1'-(4-氟-3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物117		N-(1'-(2-氟-5-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物118		N-(3-羟基-2-甲基丁-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物119		3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(3-甲基硫杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺
化合物120		3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(1-(甲硫基)丙-2-基)苯磺酰胺
化合物121		N-(3,3-二氟环丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

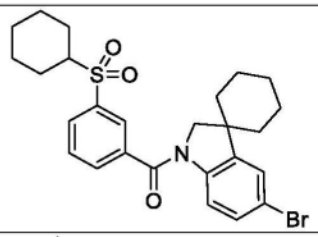
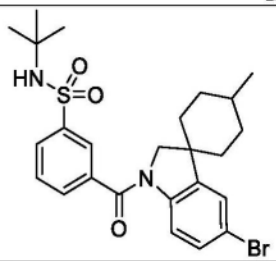
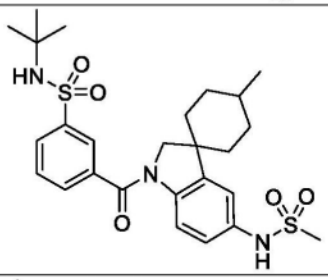
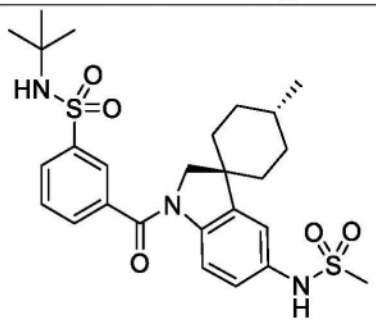
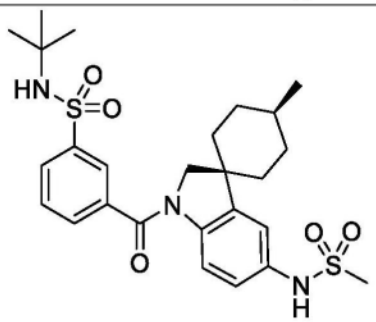
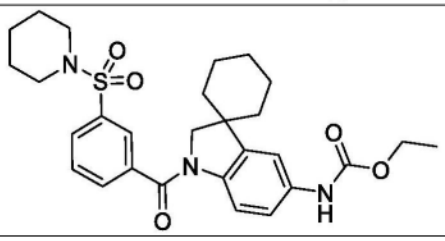
[0229]

化合物编号	结构	名称
化合物122		N-(1-(二氟甲基)环丙基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物123		N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)-4,5-二氢-3H-螺[呋喃-2,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物124		N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[双环[3.1.0]己烷-3,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物125		N-(1-羟基丙-2-基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物126		(3-(氮杂环丁烷-1-基磺酰基)苯基)(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮
化合物128		(3-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)苯基)(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮
化合物129		N-(1'-(3-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺

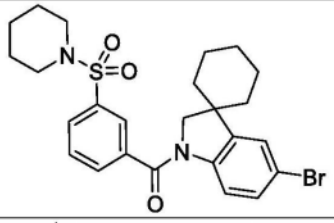
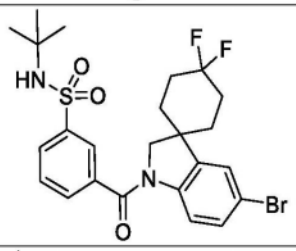
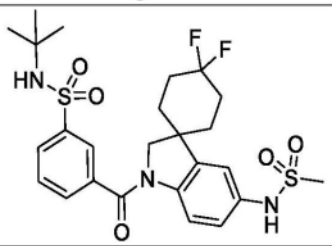
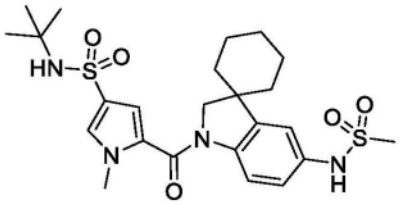
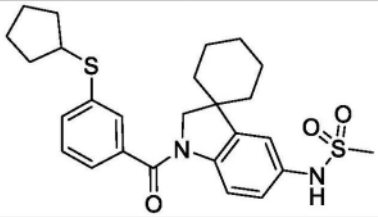
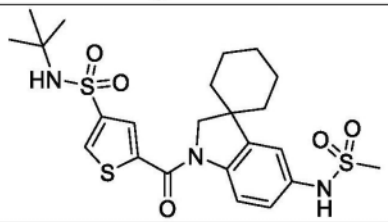
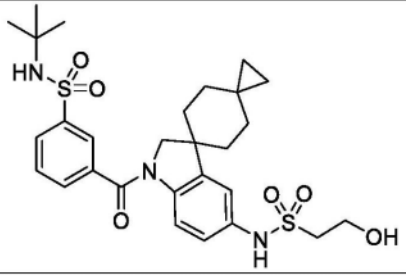
[0230]

化合物编号	结构	名称
化合物130		3-(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-异丙基苯磺酰胺
化合物132		3-(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-环丙基苯磺酰胺
化合物134		N-(叔丁基)-3-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物135		(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-((2-甲基吗啉基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物136		(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物137		(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-((3-甲基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮

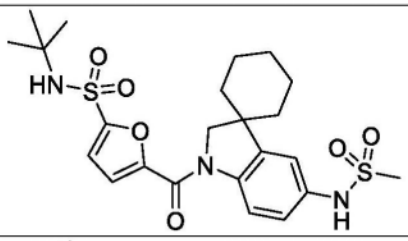
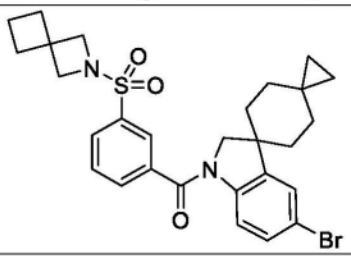
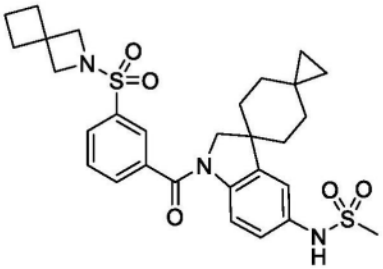
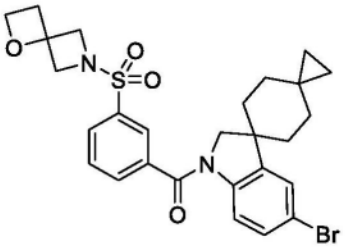
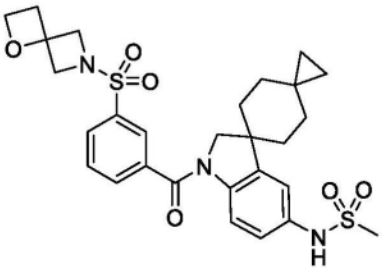
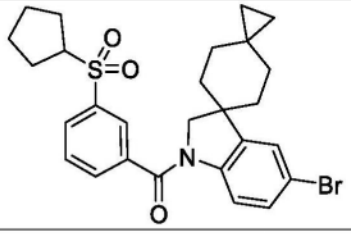
[0231]

化合物编号	结构	名称
化合物138		(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-(环己基磺酰基)苯基)甲酮
化合物139		3-(5'-溴-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物140		N-(叔丁基)-3-(4-甲基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物140-(1r,4r)		N-(叔丁基)-3-((1r,4r)-4-甲基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物140-(1s,4s)		N-(叔丁基)-3-((1s,4s)-4-甲基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物141		(1'-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)氨基甲酸乙酯

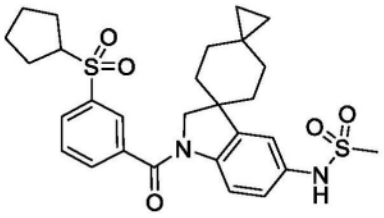
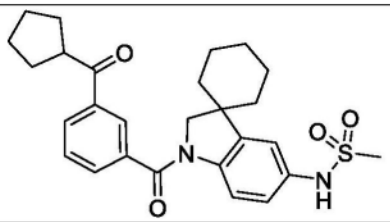
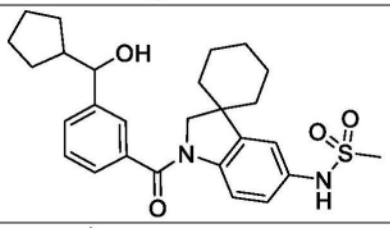
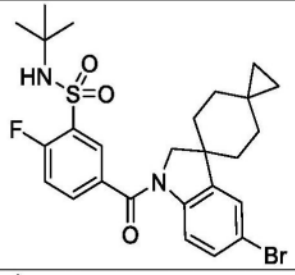
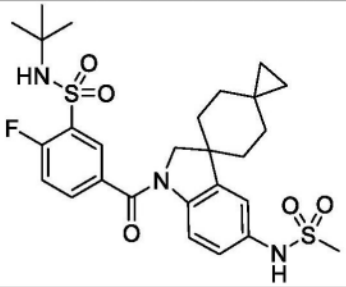
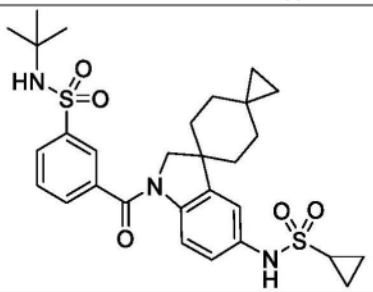
[0232]

化合物编号	结构	名称
化合物142		(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)甲酮
化合物143		3-(5'-溴-4,4-二氟螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物144		N-(叔丁基)-3-(4,4-二氟-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物145		N-(叔丁基)-1-甲基-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-1H-吡咯-3-磺酰胺
化合物146		N-(1'-(3-(环戊硫基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物147		N-(叔丁基)-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)噻吩-3-磺酰胺
化合物148		N-(叔丁基)-3-(5"-((2-羟乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

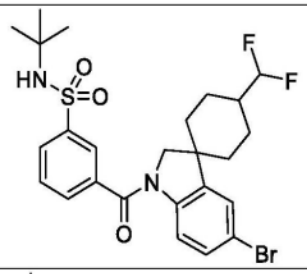
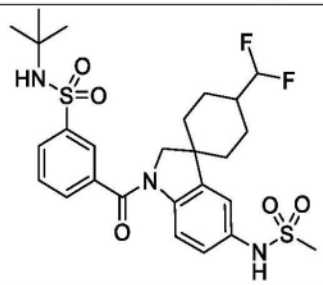
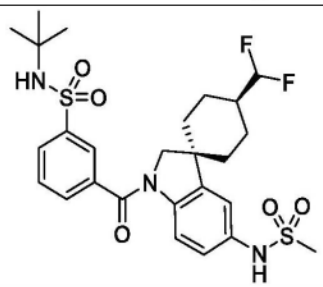
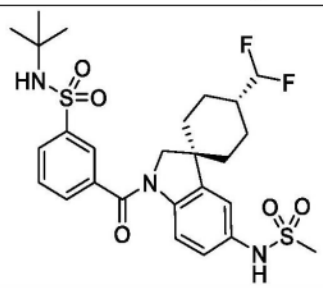
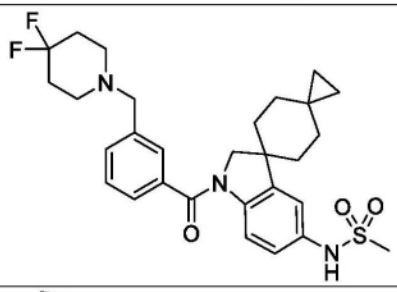
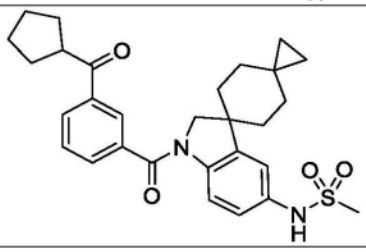
[0233]

化合物编号	结构	名称
化合物149		N-(叔丁基)-5-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)呋喃-2-磺酰胺
化合物150		(3-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)苯基)(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮
化合物151		N-(1"-(3-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物152		(3-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)磺酰基)苯基)(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮
化合物153		N-(1"-(3-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物154		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-(环戊基磺酰基)苯基)甲酮

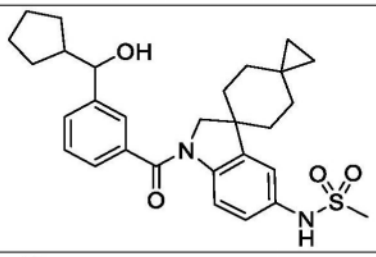
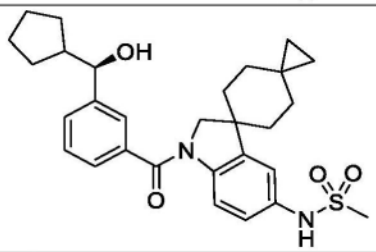
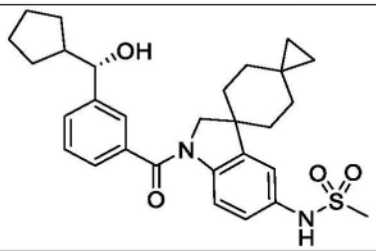
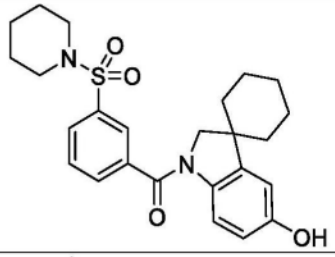
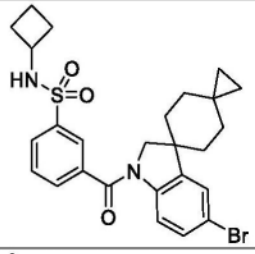
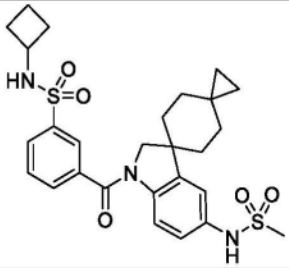
[0234]

化合物编号	结构	名称
化合物155		N-(1"-(3-(环戊基磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物156		N-(1'-(3-(环戊烷羰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物157		N-(1'-(3-(环戊基(羟基)甲基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物158		5-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔丁基)-2-氟苯磺酰胺
化合物159		N-(叔丁基)-2-氟-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物160		N-(叔丁基)-3-(5"-(环丙烷磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

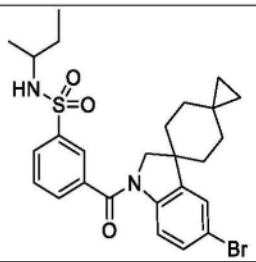
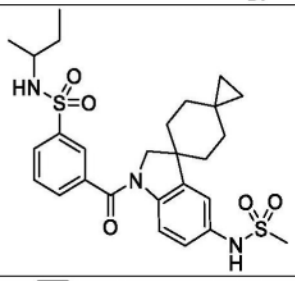
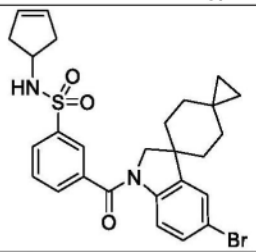
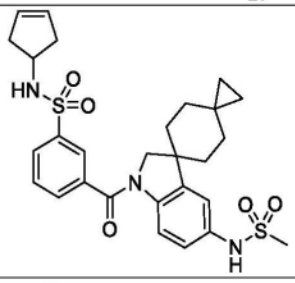
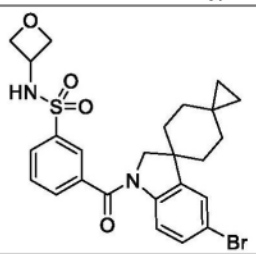
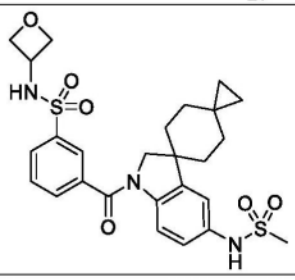
[0235]

化合物编号	结构	名称
化合物161		3-(5'-溴-4-(二氟甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物162		N-(叔丁基)-3-(4-(二氟甲基)-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
(1s,4s)-化合物162		N-(叔丁基)-3-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
(1r,4r)-化合物162		N-(叔丁基)-3-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物163		N-(1''-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺
化合物164		N-(1''-(3-(环戊烷羰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺

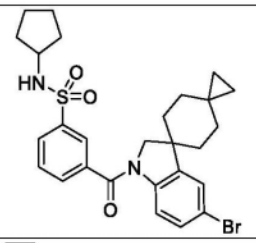
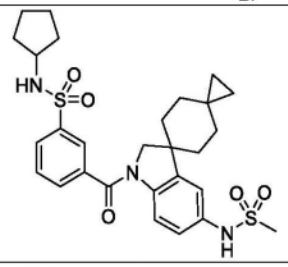
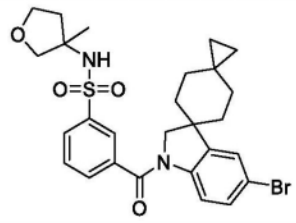
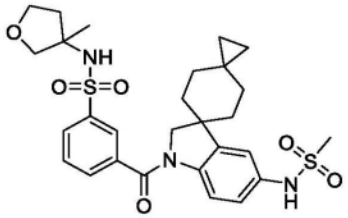
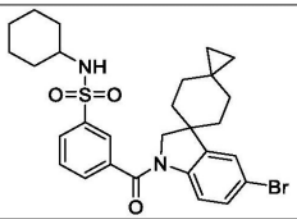
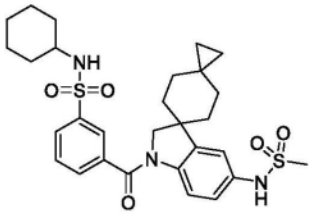
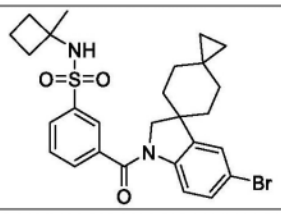
[0236]

化合物编号	结构	名称
化合物165		N-(1"-(3-(环戊基(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物165		(R)-N-(1"-(3-(环戊基(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物165		(S)-N-(1"-(3-(环戊基(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物166		(5'-羟基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)甲酮
化合物167		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-环丁基苯磺酰胺
化合物168		N-环丁基-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

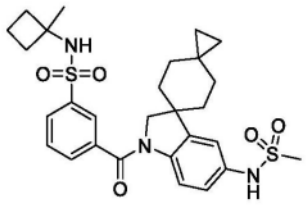
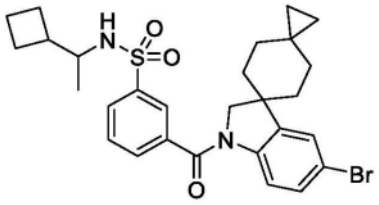
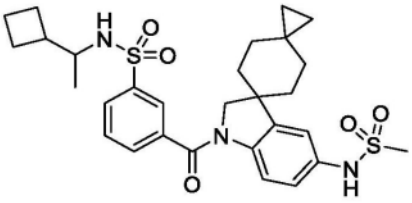
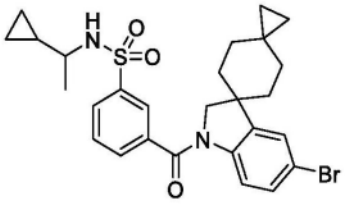
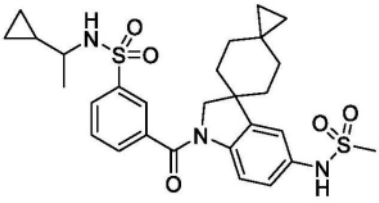
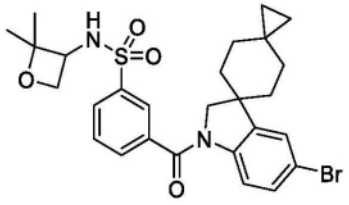
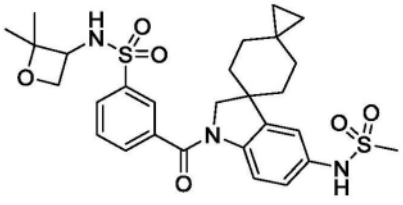
[0237]

化合物编号	结构	名称
化合物169		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(仲丁基)苯磺酰胺
化合物170		N-(仲丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物171		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(环戊-3-烯-1-基)苯磺酰胺
化合物172		N-(环戊-3-烯-1-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物173		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺
化合物174		3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺

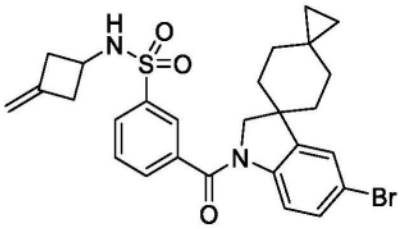
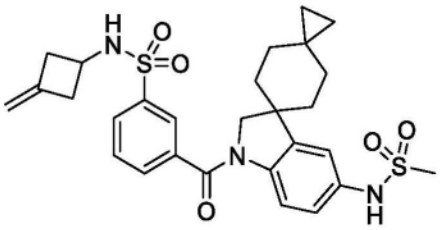
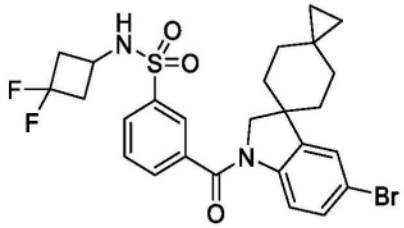
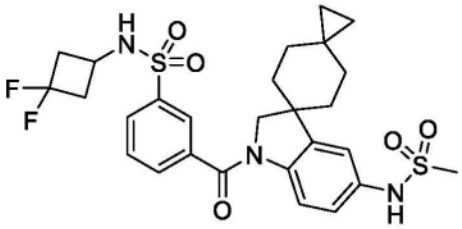
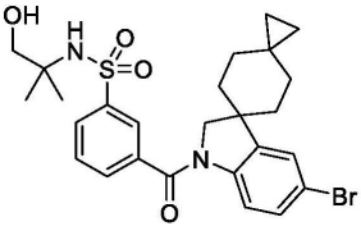
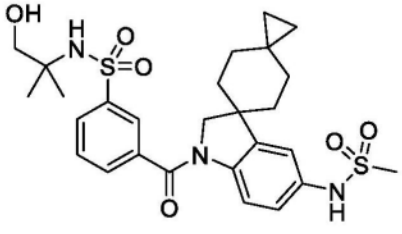
[0238]

化合物编号	结构	名称
化合物175		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-环戊基苯磺酰胺
化合物176		N-环戊基-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物177		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-甲基四氢呋喃-3-基)苯磺酰胺
化合物178		3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-甲基四氢呋喃-3-基)苯磺酰胺
化合物179		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-环己基苯磺酰胺
化合物180		N-环己基-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物181		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-甲基环丁基)苯磺酰

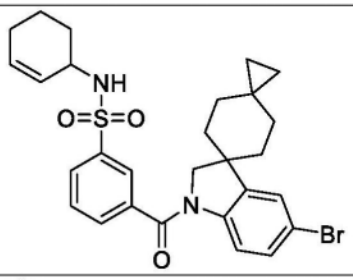
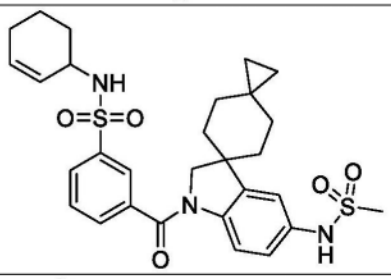
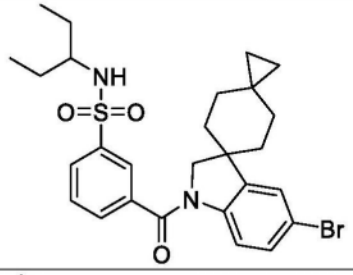
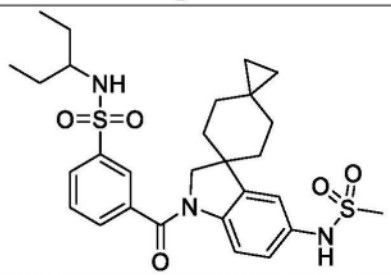
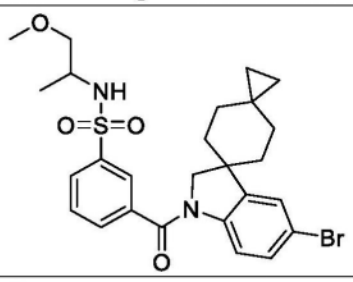
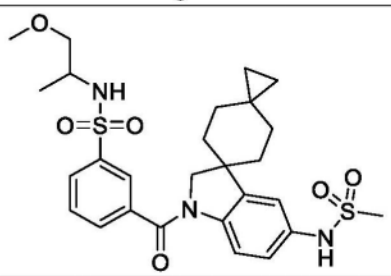
[0239]

化合物编号	结构	名称
		胺
化合物182		N-(1-甲基环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物183		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-环丁基乙基)苯磺酰胺
化合物184		N-(1-环丁基乙基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物185		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-环丙基乙基)苯磺酰胺
化合物186		N-(1-环丙基乙基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物187		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(2,2-二甲基氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺
化合物188		N-(2,2-二甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰

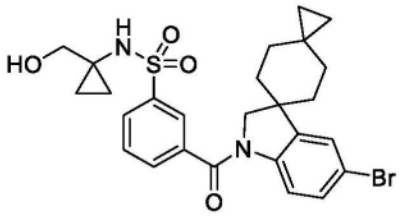
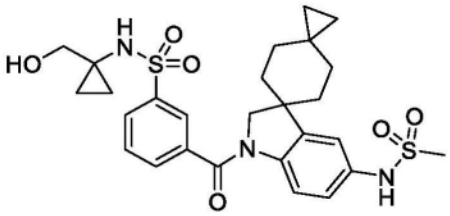
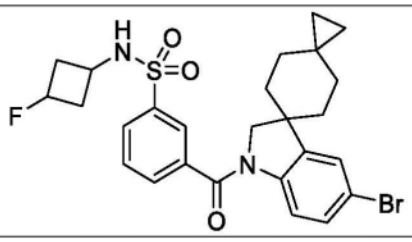
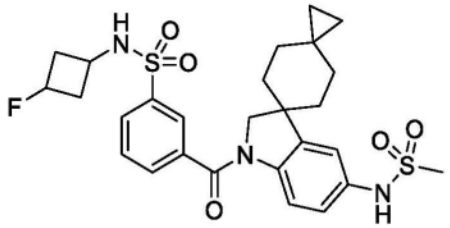
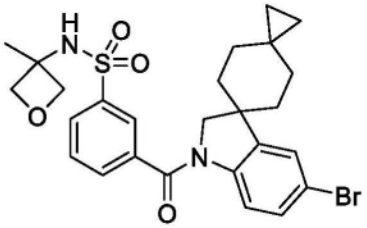
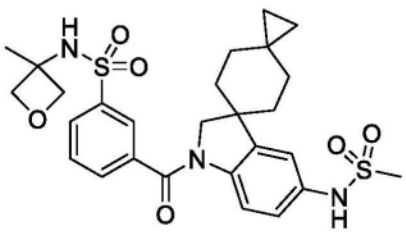
[0240]

化合物编号	结构	名称
		基)苯磺酰胺
化合物189		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-亚甲基环丁基)苯磺酰胺
化合物190		N-(3-亚甲基环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物191		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3,3-二氟环丁基)苯磺酰胺
化合物192		N-(3,3-二氟环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物193		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)苯磺酰胺
化合物194		N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

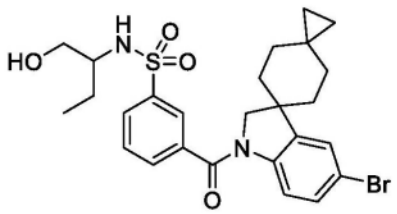
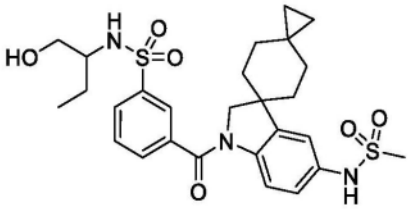
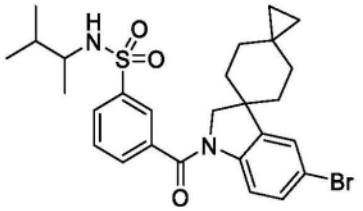
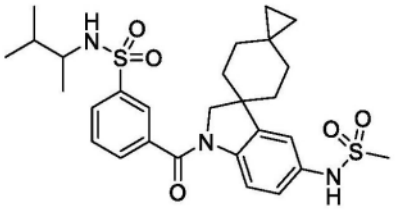
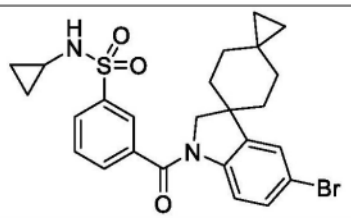
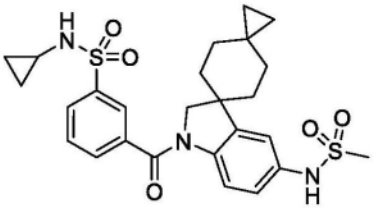
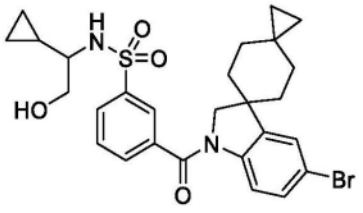
[0241]

化合物编号	结构	名称
化合物195		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(环己-2-烯-1-基)苯磺酰胺
化合物196		N-(环己-2-烯-1-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物197		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(戊-3-基)苯磺酰胺
化合物198		3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(戊-3-基)苯磺酰胺
化合物199		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-甲氧基丙-2-基)苯磺酰胺
化合物200		N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

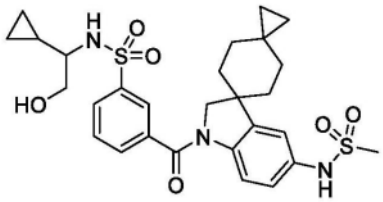
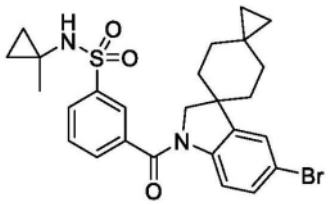
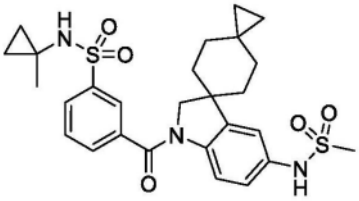
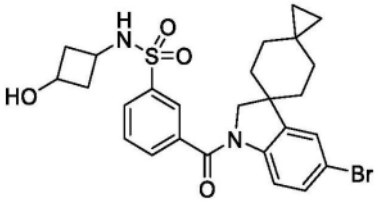
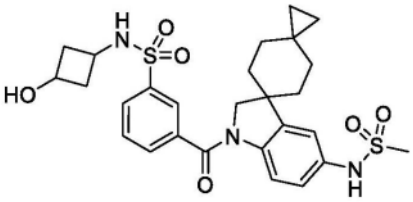
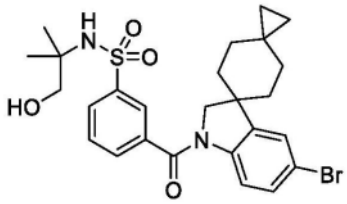
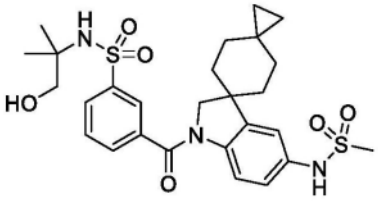
[0242]

化合物编号	结构	名称
化合物201		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-(羟甲基)环丙基)苯磺酰胺
化合物202		N-(1-(羟甲基)环丙基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物203		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-氟环丁基)苯磺酰胺
化合物204		N-(3-氟环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物205		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺
化合物206		N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

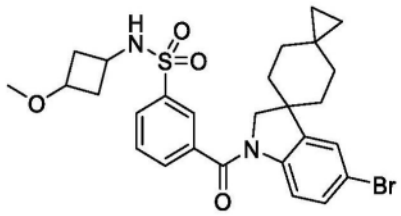
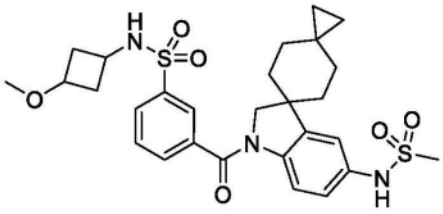
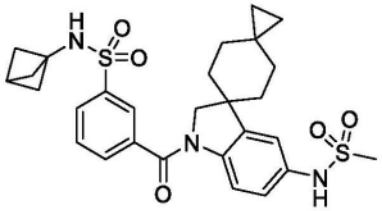
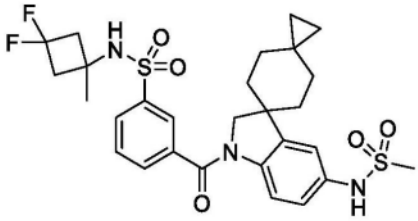
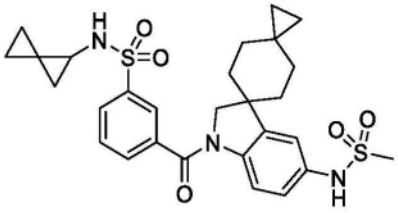
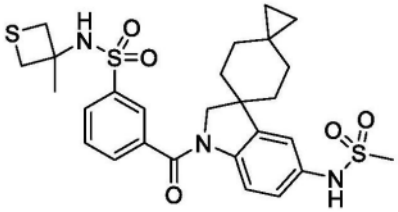
[0243]

化合物编号	结构	名称
化合物207		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-羟基丁-2-基)苯磺酰胺
化合物208		N-(1-羟基丁-2-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物209		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-甲基丁-2-基)苯磺酰胺
化合物210		N-(3-甲基丁-2-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物211		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-环丙基苯磺酰胺
化合物212		N-环丙基-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物213		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-环丙基-2-羟乙基)苯磺酰胺

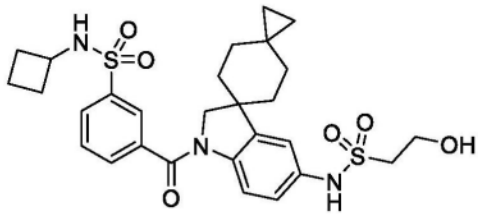
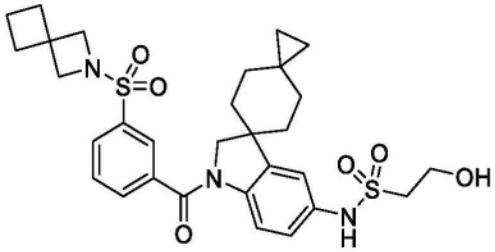
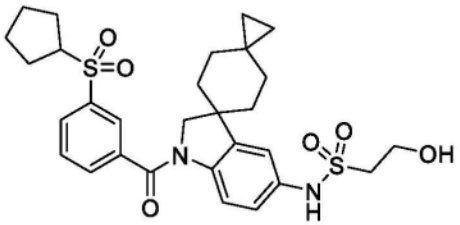
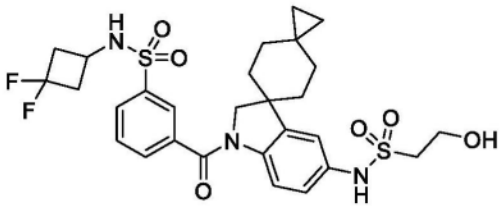
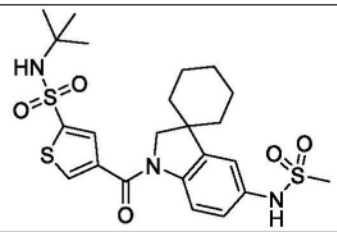
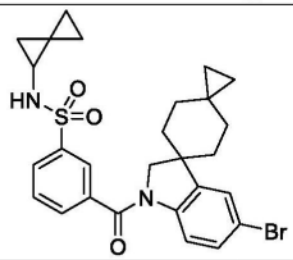
[0244]

化合物编号	结构	名称
化合物214		N-(1-环丙基-2-羟乙基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物215		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-甲基环丙基)苯磺酰胺
化合物216		N-(1-甲基环丙基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物217		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-羟基环丁基)苯磺酰胺
化合物218		N-(3-羟基环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物219		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)苯磺酰胺
化合物220		N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺

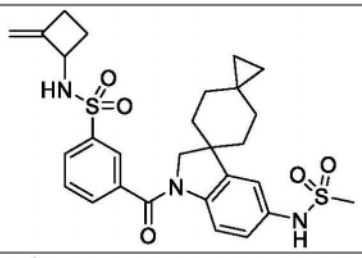
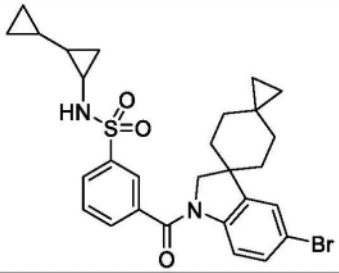
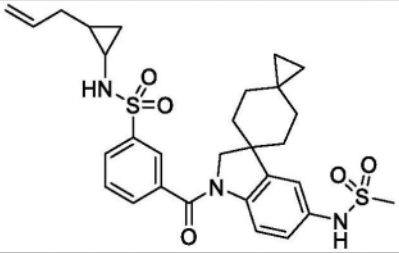
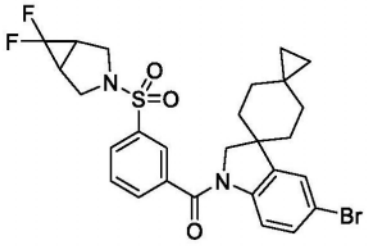
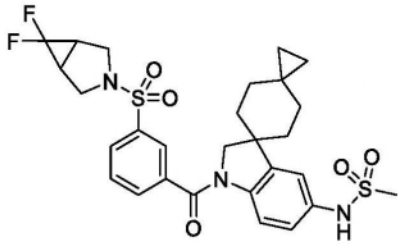
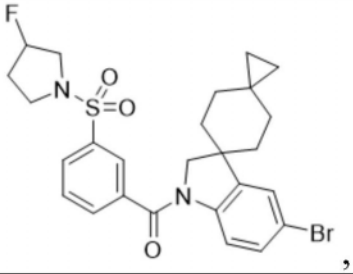
[0245]

化合物编号	结构	名称
		酰胺
化合物221		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-甲氧基环丁基)苯磺酰胺
化合物222		N-(3-甲氧基环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物223		N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物224		N-(3,3-二氟-1-甲基环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物225		3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(螺[2.2]戊-1-基)苯磺酰胺
化合物226		3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(3-甲基硫杂环丁烷-3-基)苯磺酰胺

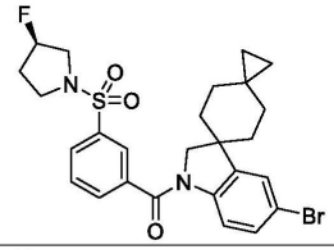
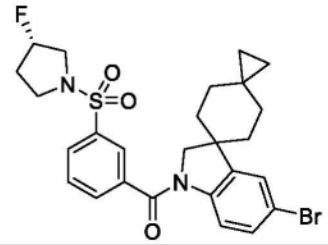
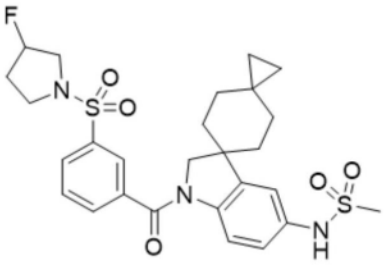
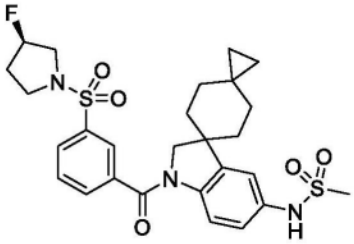
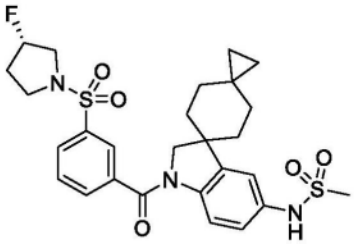
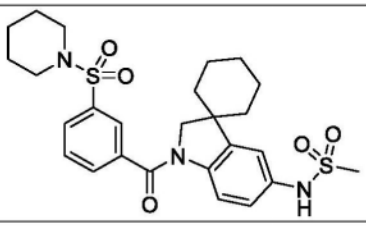
[0246]

化合物编号	结构	名称
化合物227		N-环丁基-3-(5"-((2-羟乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物228		N-(1"-(3-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺
化合物229		N-(1"-(3-(环戊基磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺
化合物230		N-(3,3-二氟环丁基)-3-(5"-((2-羟乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物231		N-(叔丁基)-4-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物232		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(螺[2.2]戊-1-基)苯磺酰胺

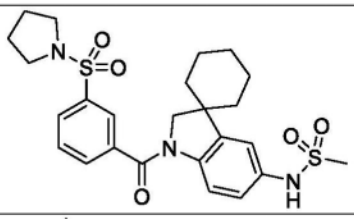
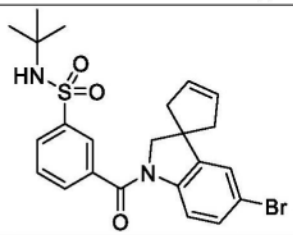
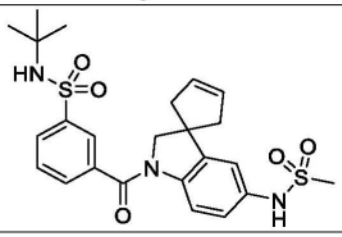
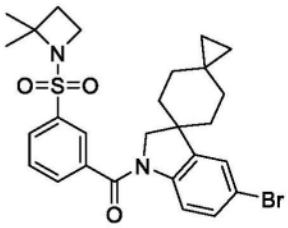
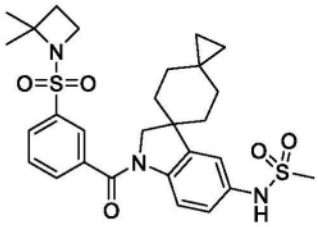
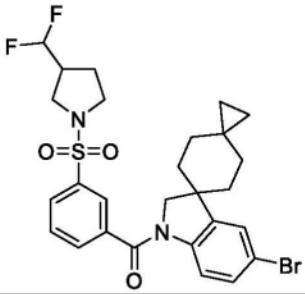
[0247]

化合物编号	结构	名称
化合物233		N-(2-亚甲基环丁基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物234		N-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物235		N-(2-烯丙基环丙基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物236		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物237		N-(1"-(3-((6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物238		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮

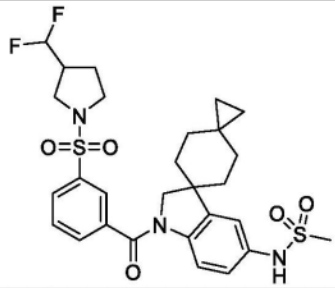
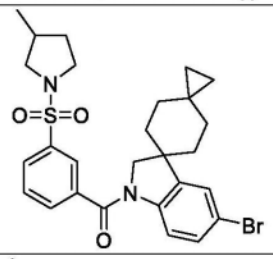
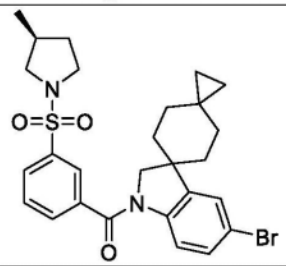
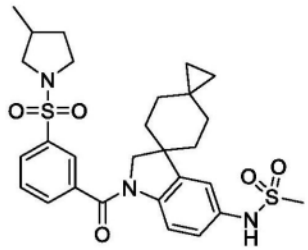
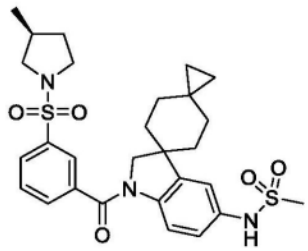
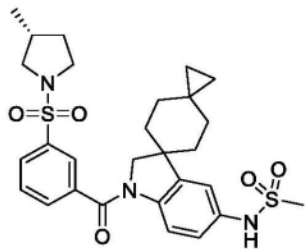
[0248]

化合物编号	结构	名称
(R)-化合物 238		(R)-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
(S)-化合物 238		(S)-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物 239		N-(1"-(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物 239		(R)-N-(1"-(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物 239		(S)-N-(1"-(3-((3-氟吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物 240		N-(1'-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺

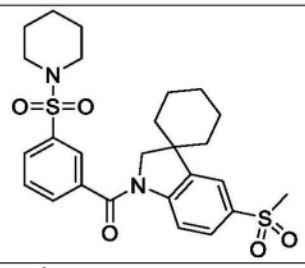
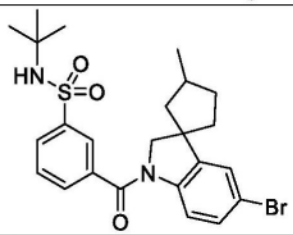
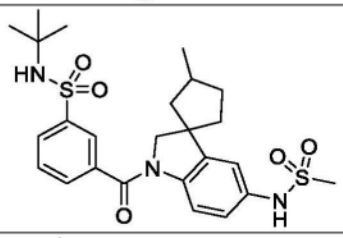
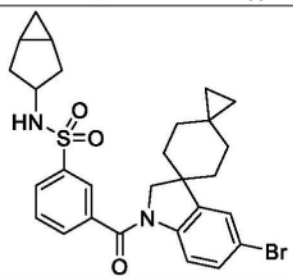
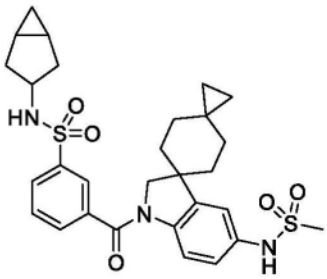
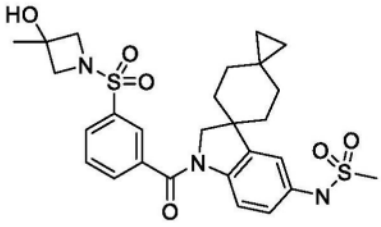
[0249]

化合物编号	结构	名称
化合物241		N-(1'-(3-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺
化合物242		3-(5'-溴螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-3-烯-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物243		N-(叔丁基)-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-3-烯-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物244		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物245		N-(1"-(3-((2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物246		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮

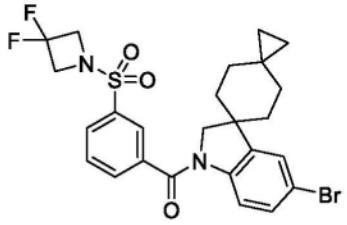
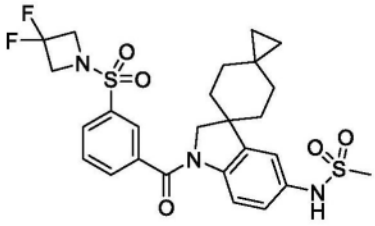
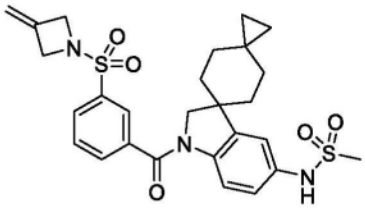
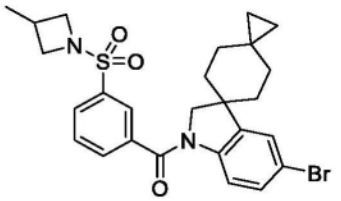
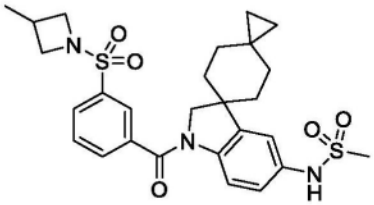
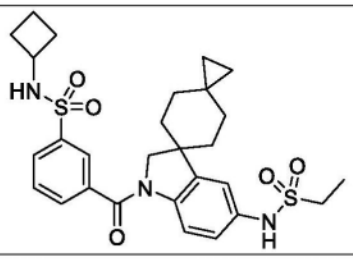
[0250]

化合物编号	结构	名称
化合物247		N-(1"-(3-((3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物248		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3-甲基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
(S)-化合物248		(S)-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3-甲基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物249		N-(1"-(3-((3-甲基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物249		(S)-N-(1"-(3-((3-甲基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物249		(R)-N-(1"-(3-((3-甲基吡咯烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

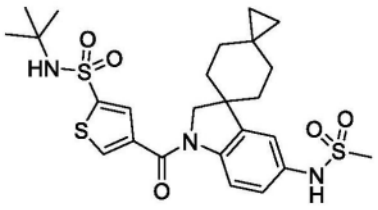
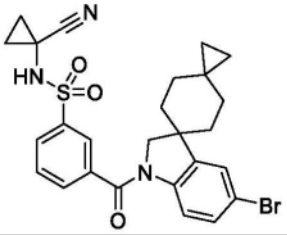
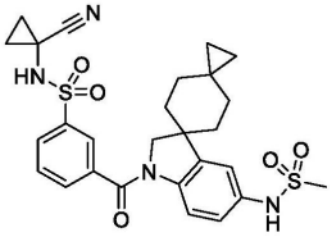
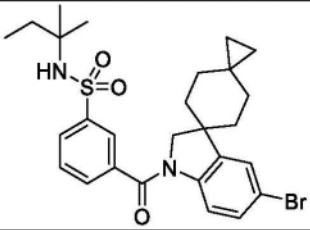
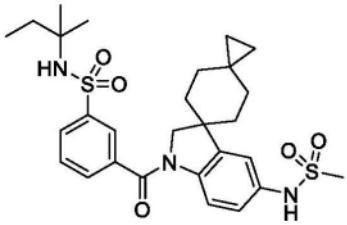
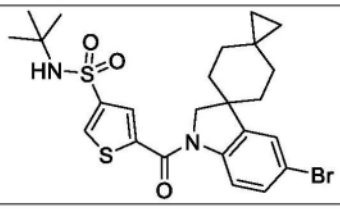
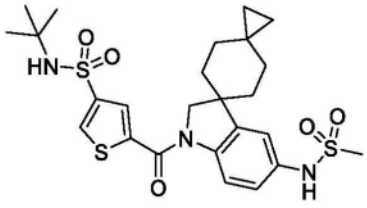
[0251]

化合物编号	结构	名称
化合物250		(5'-(甲磺酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)甲酮
化合物251		3-(5'-溴-3-甲基螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物252		N-(叔丁基)-3-(3-甲基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物253		N-(双环[3.1.0]己-3-基)-3-(5''-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-1''-羰基)苯磺酰胺
化合物254		N-(双环[3.1.0]己-3-基)-3-(5''-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-1''-羰基)苯磺酰胺
化合物255		N-(1''-(3-((3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺

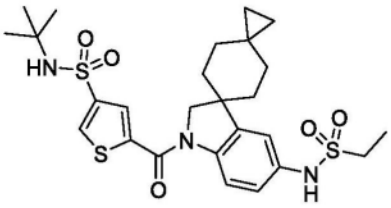
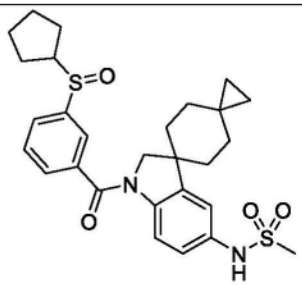
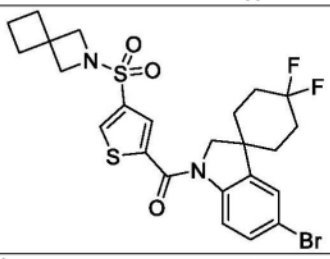
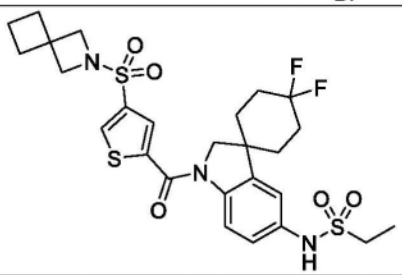
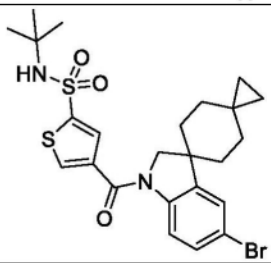
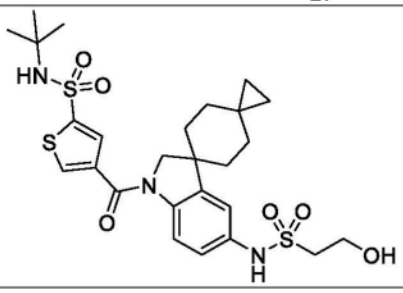
[0252]

化合物编号	结构	名称
化合物256		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物257		N-(1"-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物258		N-(1"-(3-((3-亚甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物259		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-((3-甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯基)甲酮
化合物260		N-(1"-(3-((3-甲基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物261		N-环丁基-3-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

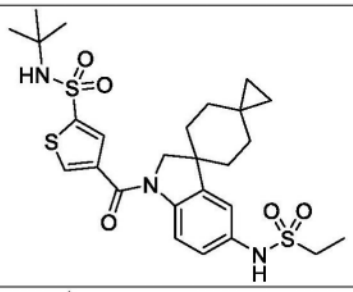
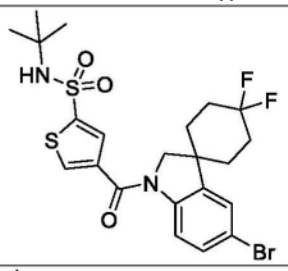
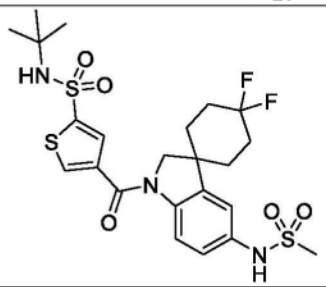
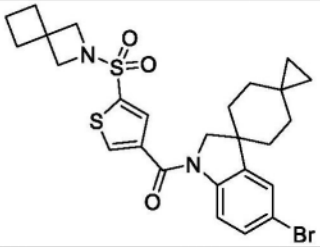
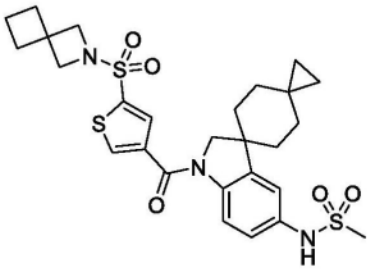
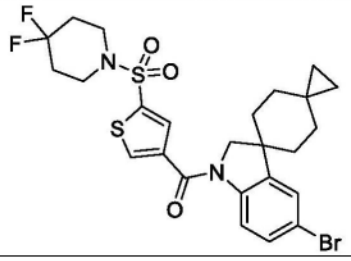
[0253]

化合物编号	结构	名称
化合物262		N-(叔丁基)-4-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物263		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(1-氰基环丙基)苯磺酰胺
化合物264		N-(1-氰基环丙基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物265		3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔戊基)苯磺酰胺
化合物266		3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔戊基)苯磺酰胺
化合物267		5-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔丁基)噻吩-3-磺酰胺
化合物268		N-(叔丁基)-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)噻吩-3-磺酰胺

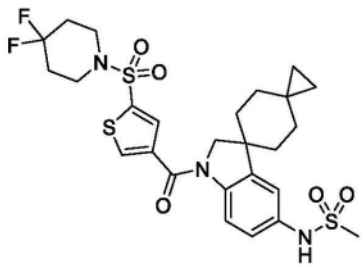
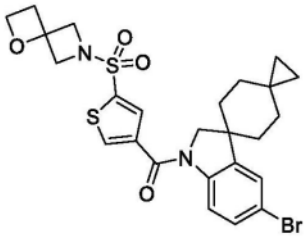
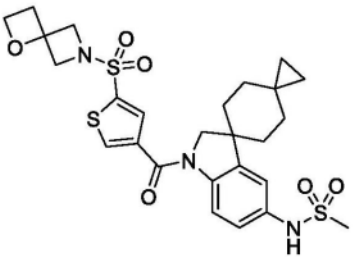
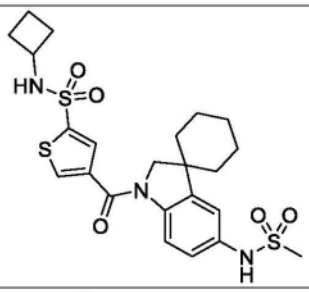
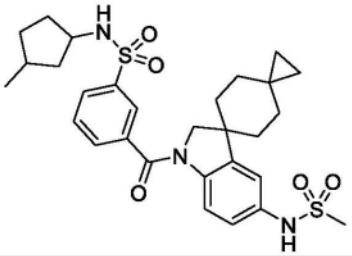
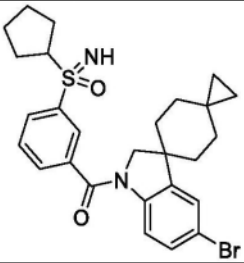
[0254]

化合物编号	结构	名称
化合物269		N-(叔丁基)-5-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)噻吩-3-磺酰胺
化合物270		N-(1"-(3-(环戊基亚磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物271		(4-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)噻吩-2-基)(5'-溴-4,4-二氟螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮
化合物272		N-(1'-(4-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)噻吩-2-羰基)-4,4-二氟螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)乙磺酰胺
化合物273		4-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔丁基)噻吩-2-磺酰胺
化合物274		N-(叔丁基)-4-(5"-((2-羟乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)噻吩-2-磺酰胺

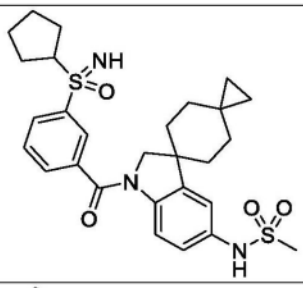
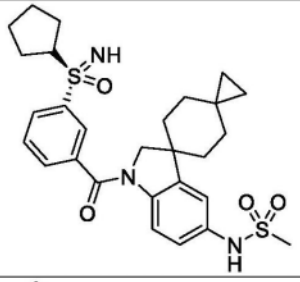
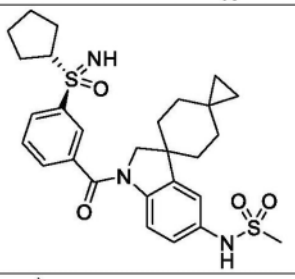
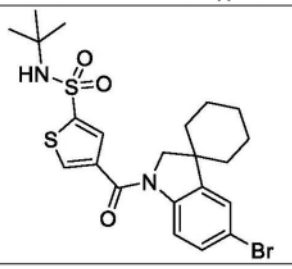
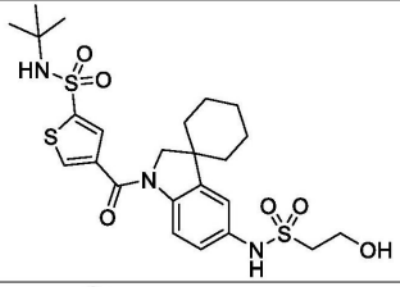
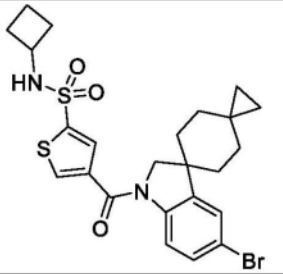
[0255]

化合物编号	结构	名称
化合物275		N-(叔丁基)-4-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物276		4-(5'-溴-4,4-二氟螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)噻吩-2-磺酰胺
化合物277		N-(叔丁基)-4-(4,4-二氟-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物278		(5-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)噻吩-3-基)(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮
化合物279		N-(1"-(5-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物280		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(5-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-3-基)甲酮

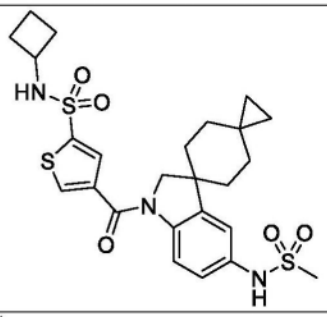
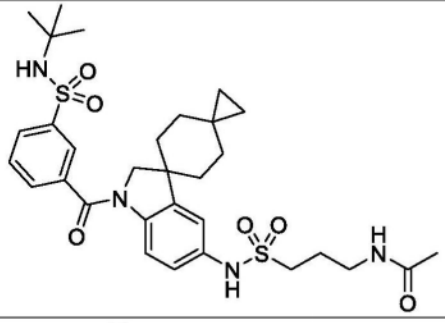
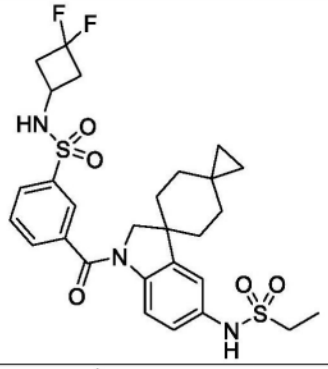
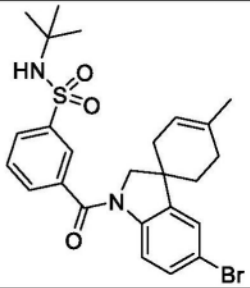
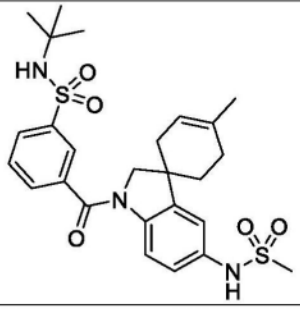
[0256]

化合物编号	结构	名称
化合物281		N-(1"-(5-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物282		(5-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)磺酰基)噻吩-3-基)(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮
化合物283		N-(1"-(5-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)磺酰基)噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物284		N-环丁基-4-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物285		N-(3-甲基环戊基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物286		(3-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯基)(环戊基)(亚氨基)-16-硫烷酮

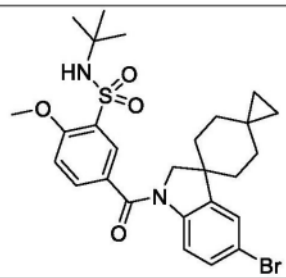
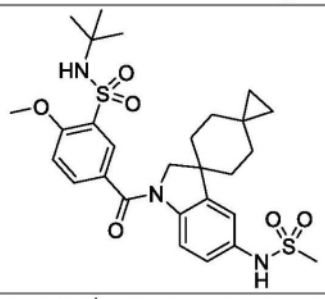
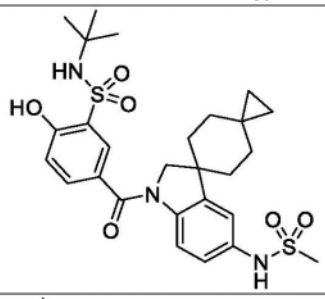
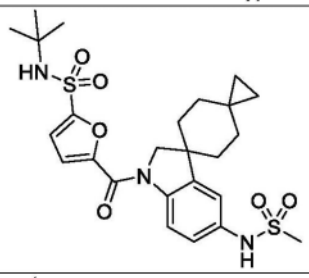
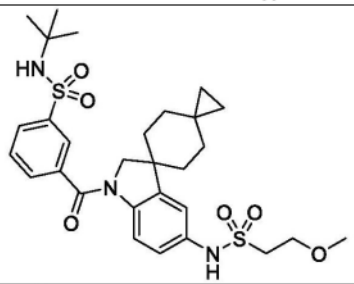
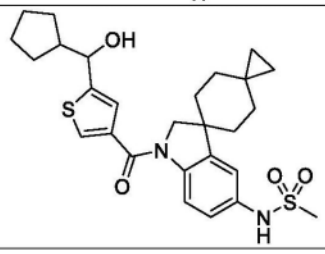
[0257]

化合物编号	结构	名称
化合物287		N-(1"-(3-(环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物287		(R)-N-(1"-(3-(环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物287		(S)-N-(1"-(3-(环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物288		4-(5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)噻吩-2-磺酰胺
化合物289		N-(叔丁基)-4-(5'-((2-羟乙基)磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物290		4-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-环丁基噻吩-2-磺酰胺

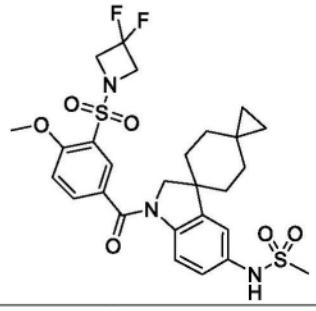
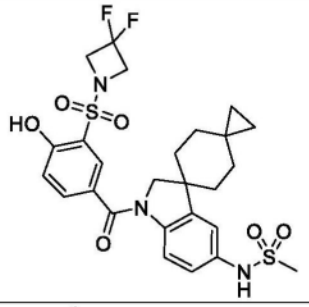
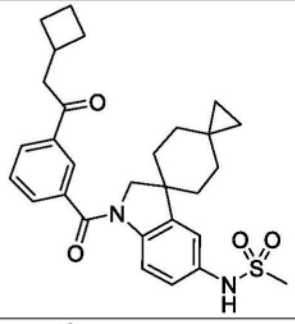
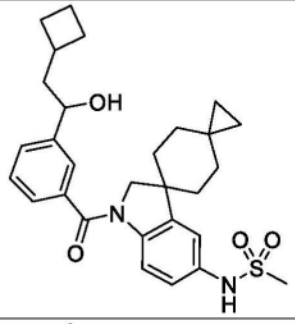
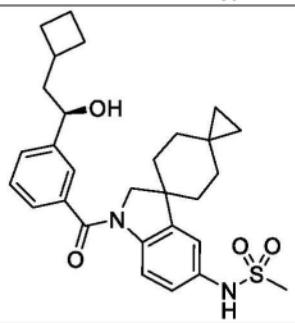
[0258]

化合物编号	结构	名称
化合物291		N-环丁基-4-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)噻吩-2-磺酰胺
化合物292		N-(3-(N-(1"-(3-(N-(叔丁基)氨磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)氨磺酰基)丙基)乙酰胺
化合物293		N-(3,3-二氟环丁基)-3-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物294		3-(5'-溴-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-3-烯-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物295		N-(叔丁基)-3-(4-甲基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-3-烯-1'-羰基)苯磺酰胺

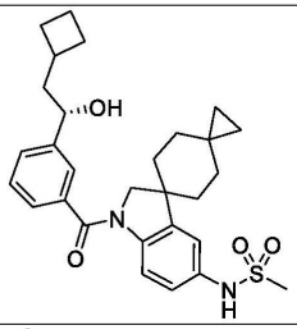
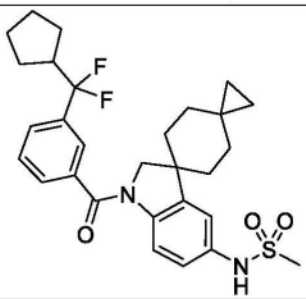
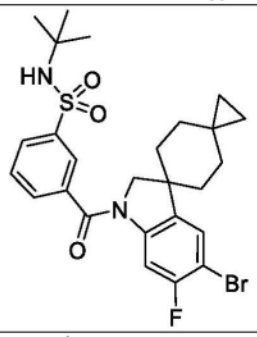
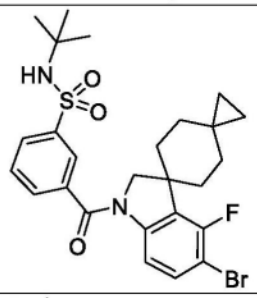
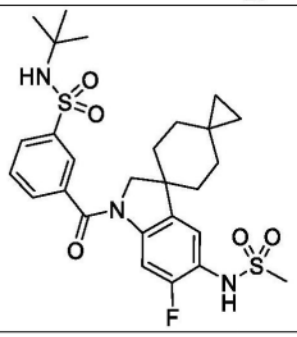
[0259]

化合物编号	结构	名称
化合物296		5-(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔丁基)-2-甲氧基苯磺酰胺
化合物297		N-(叔丁基)-2-甲氧基-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物298		N-(叔丁基)-2-羟基-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物299		N-(叔丁基)-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)呋喃-2-磺酰胺
化合物300		*N*-(叔丁基)-3-(5"-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物301		N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

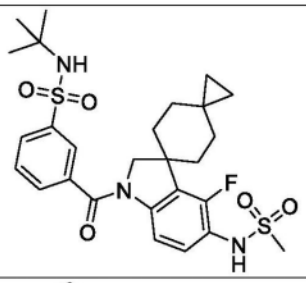
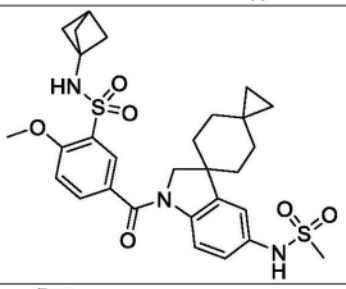
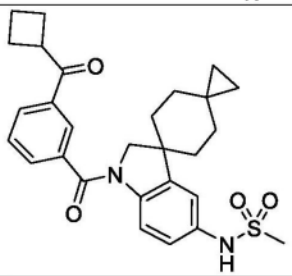
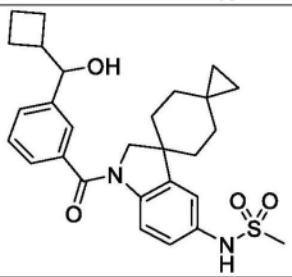
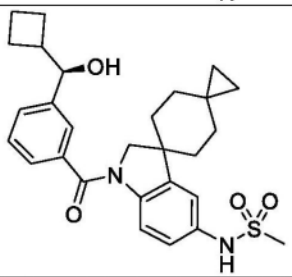
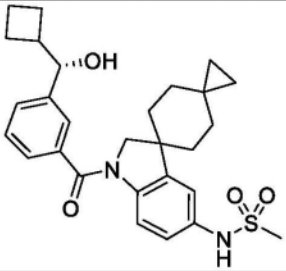
[0260]

化合物编号	结构	名称
化合物302		N-(1"-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-4-甲氧基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物303		N-(1"-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-4-羟基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物304		N-(1"-(3-(2-环丁基乙酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物305		N-(1"-(3-(2-环丁基-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物305		(R)-N-(1"-(3-(2-环丁基-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

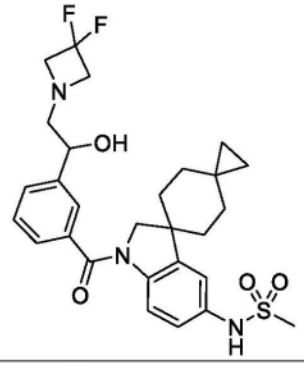
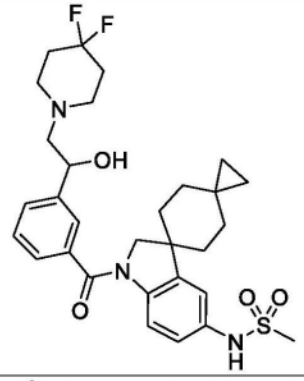
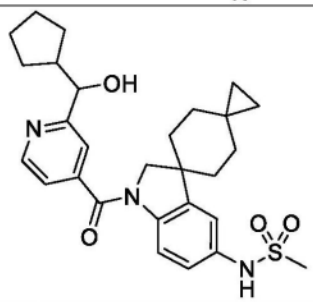
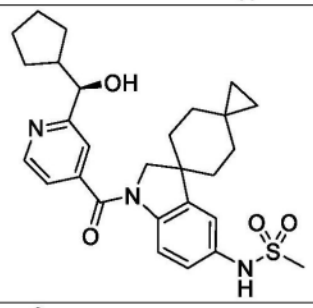
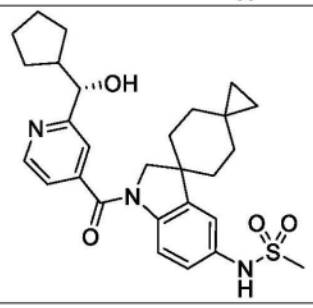
[0261]

化合物编号	结构	名称
(S)-化合物 305		(S)-N-(1"-(3-(2-环丁基-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物 306		N-(1"-(3-(环戊基二氟甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物 307		3-(5"-溴-6"-氟二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物 308		3-(5"-溴-4"-氟二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物 309		N-(叔丁基)-3-(6"-氟-5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

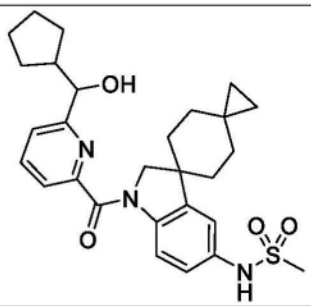
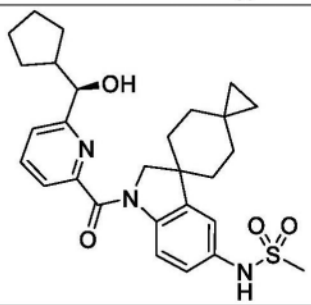
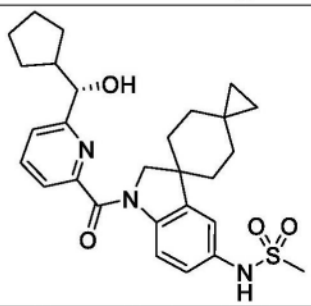
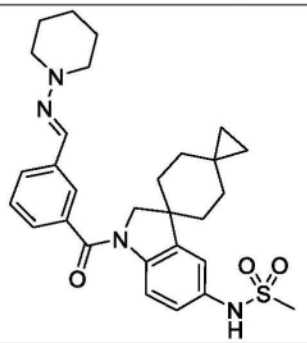
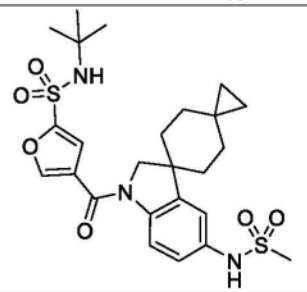
[0262]

化合物编号	结构	名称
化合物310		N-(叔丁基)-3-(4"-氟-5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物311		N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2-甲氧基-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物312		N-(1"-(3-(环丁烷羰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物313		N-(1"-(3-(环丁基(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物313		(R)-N-(1"-(3-(环丁基(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物313		(S)-N-(1"-(3-(环丁基(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

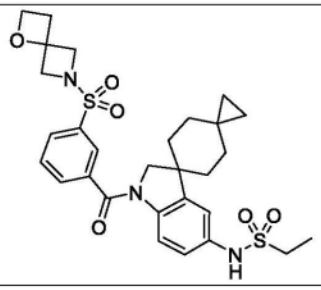
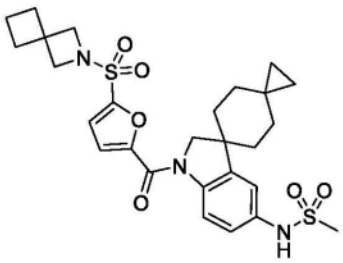
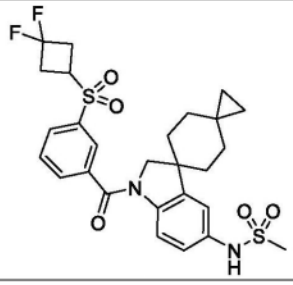
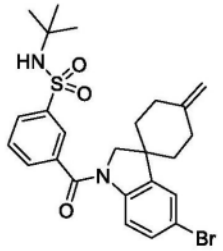
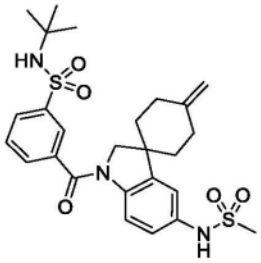
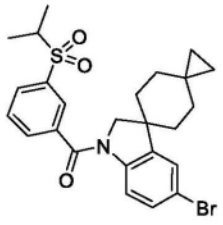
[0263]

化合物编号	结构	名称
化合物314		N-(1"-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物315		N-(1"-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物316		N-(1"-(2-(环戊基(羟基)甲基)异烟碱酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物316		(R)-N-(1"-(2-(环戊基(羟基)甲基)异烟碱酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物316		(S)-N-(1"-(2-(环戊基(羟基)甲基)异烟碱酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

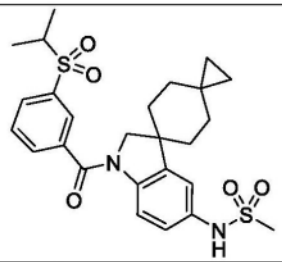
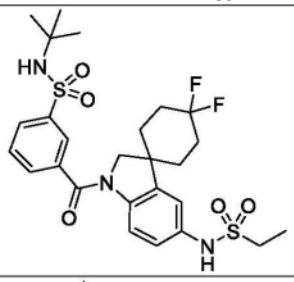
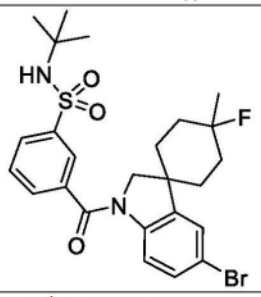
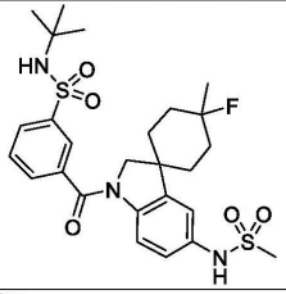
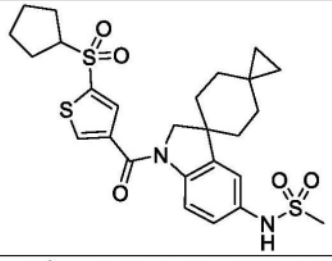
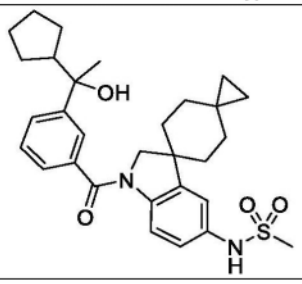
[0264]

化合物编号	结构	名称
化合物317		N-(1"-(6-(环戊基(羟基)甲基)吡啶甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物317		(R)-N-(1"-(6-(环戊基(羟基)甲基)吡啶甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物317		(S)-N-(1"-(6-(环戊基(羟基)甲基)吡啶甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物318		N-(1"-(3-((哌啶-1-基亚氨基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物319		N-(叔丁基)-4-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)呋喃-2-磺酰胺

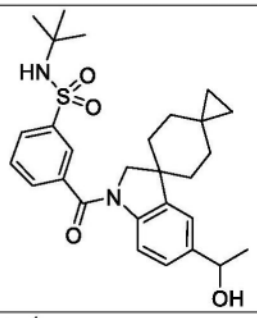
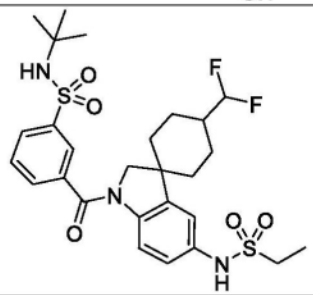
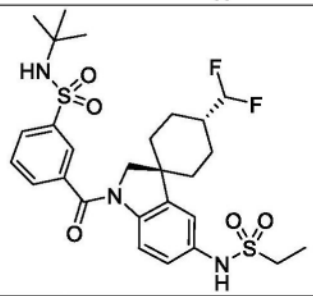
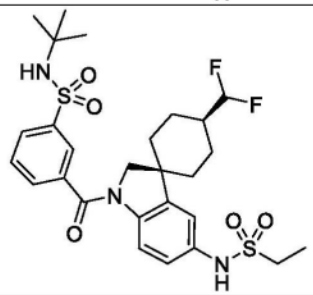
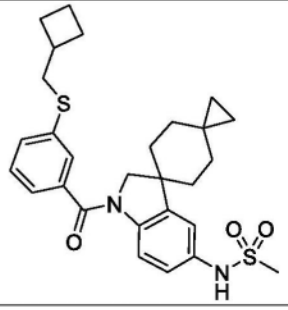
[0265]

化合物编号	结构	名称
化合物320		N-(1"-(3-((1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙磺酰胺
化合物321		N-(1"-(5-((2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)磺酰基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物322		N-(1"-(3-((3,3-二氟环丁基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物323		3-(5'-溴-4-亚甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物324		N-(叔丁基)-3-(4-亚甲基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物325		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(3-(异丙基磺酰基)苯基)甲酮

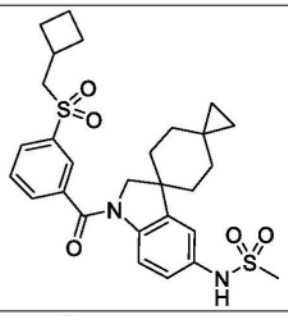
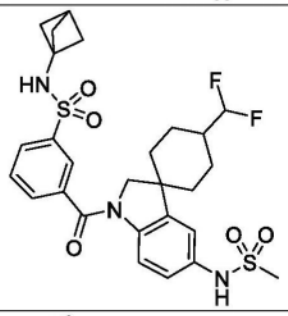
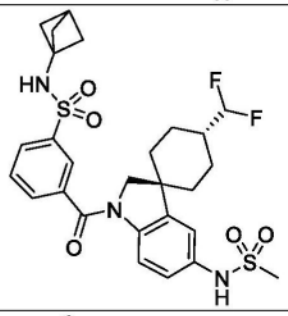
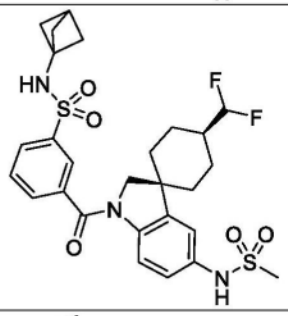
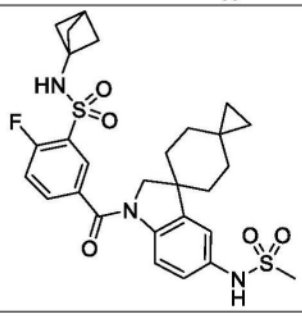
[0266]

化合物编号	结构	名称
化合物326		N-(1"-(3-(异丙基磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物327		N-(叔丁基)-3-(5'-(乙基磺酰胺基)-4,4-二氟螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物328		3-(5'-溴-4-氟-4-甲基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
化合物329		N-(叔丁基)-3-(4-氟-4-甲基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物330		N-(1"-(5-(环戊基磺酰基)噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物331		N-(1"-(3-(1-环戊基-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

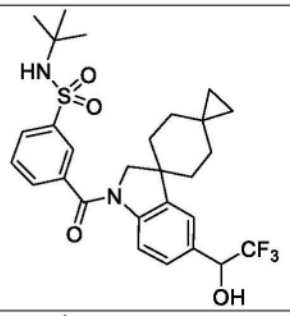
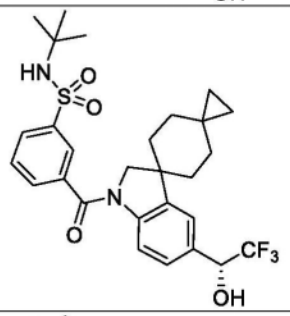
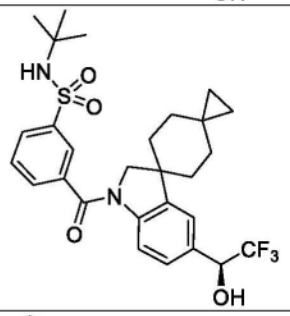
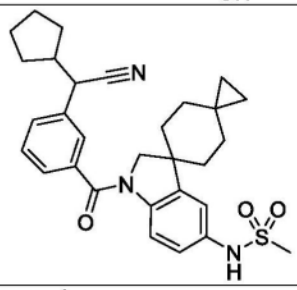
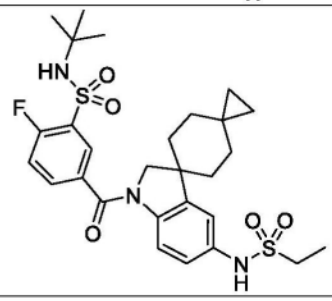
[0267]

化合物编号	结构	名称
化合物332		N-(叔丁基)-3-(5"-(1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物333		N-(叔丁基)-3-(4-(二氟甲基)-5'-(乙基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
(1r,4r)-化合物333		N-(叔丁基)-3-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-5'-(乙基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
(1r,4r)-化合物333		N-(叔丁基)-3-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-5'-(乙基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物334		N-(1"-(3-((环丁基甲基)硫基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

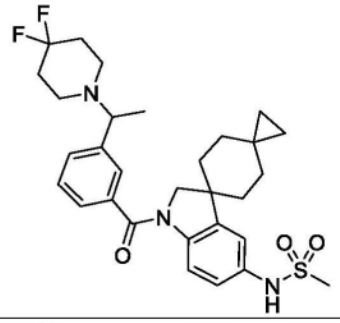
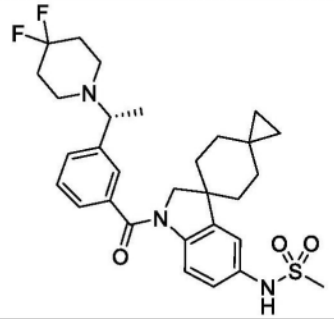
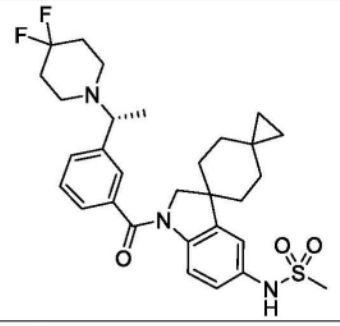
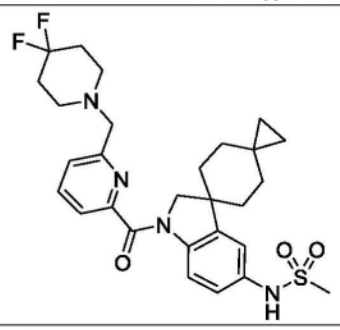
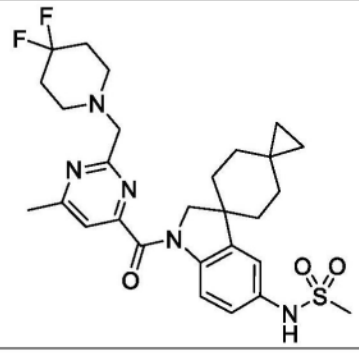
[0268]

化合物编号	结构	名称
化合物335		N-(1"-(3-((环丁基甲基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物336		N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-(4-(二氟甲基)-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
(1r,4r)-化合物336		N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
(1s,4s)-化合物336		N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物337		N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-2-氟-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

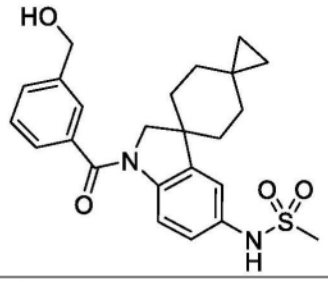
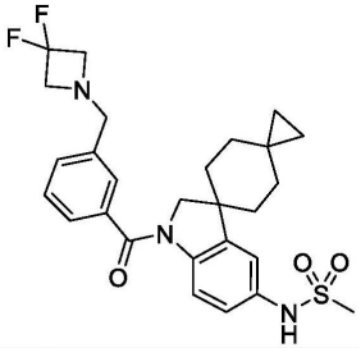
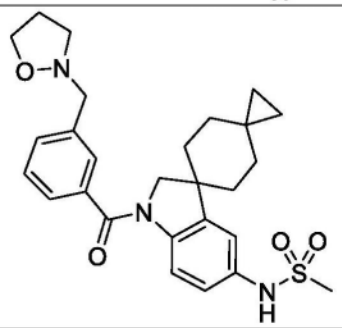
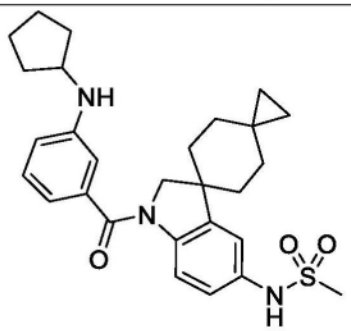
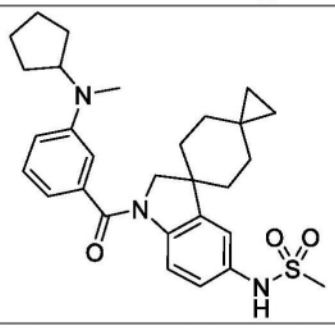
[0269]

化合物编号	结构	名称
化合物338		N-(叔丁基)-3-(5"-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
(R)-化合物338		(R)-N-(叔丁基)-3-(5"-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
(S)-化合物338		(S)-N-(叔丁基)-3-(5"-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物339		N-(1"-(3-(氰基(环戊基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物340		N-(叔丁基)-5-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)-2-氟苯磺酰胺

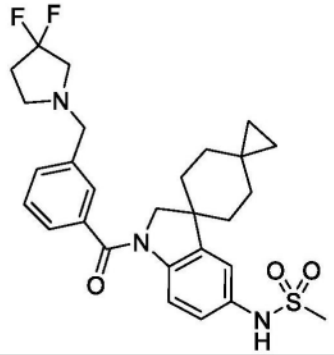
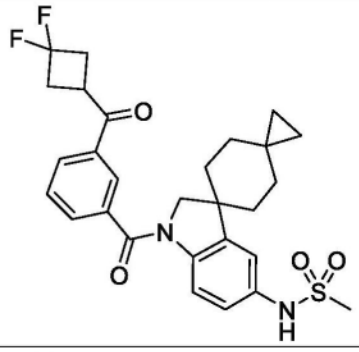
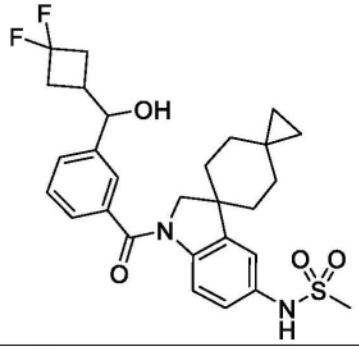
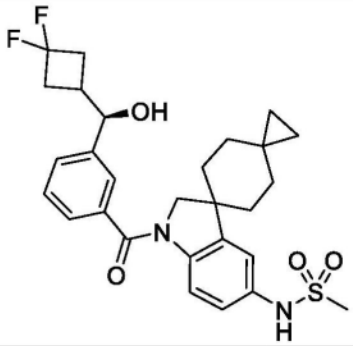
[0270]

化合物编号	结构	名称
化合物341		N-(1"-(3-(1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物341		(R)-N-(1"-(3-(1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物341		(S)-N-(1"-(3-(1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物342		N-(1"-(6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡啶甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物343		N-(1"-(2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-6-甲基嘧啶-4-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

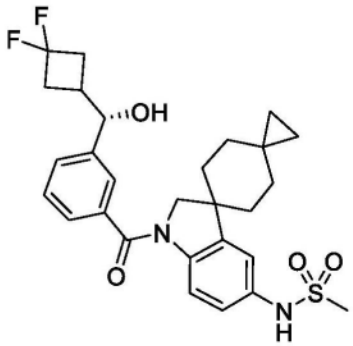
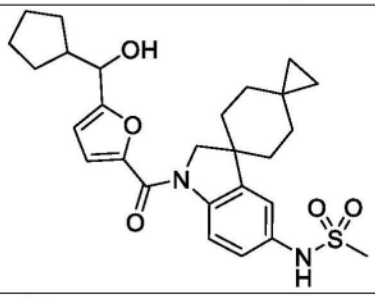
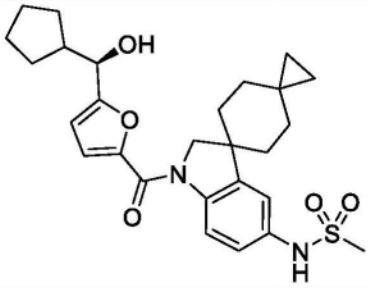
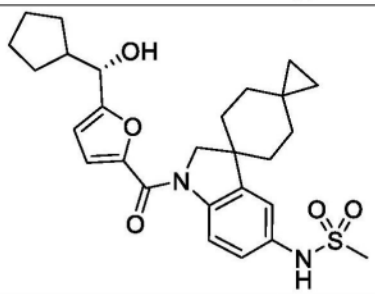
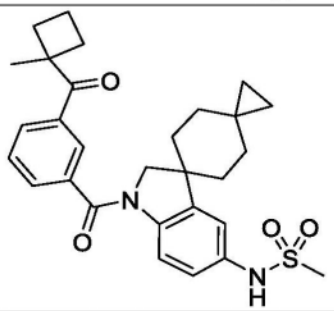
[0271]

化合物编号	结构	名称
化合物344		N-(1"-(3-(羟甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物345		N-(1"-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物346		N-(1"-(3-(异噁唑烷-2-甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物347		N-(1"-(3-(环戊基氨基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物348		N-(1"-(3-(环戊基(甲基)氨基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

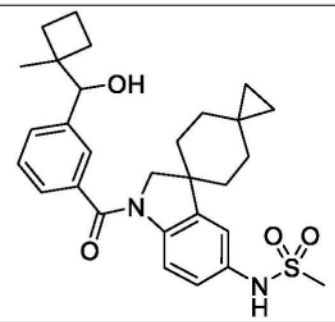
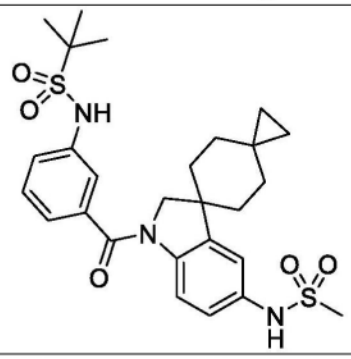
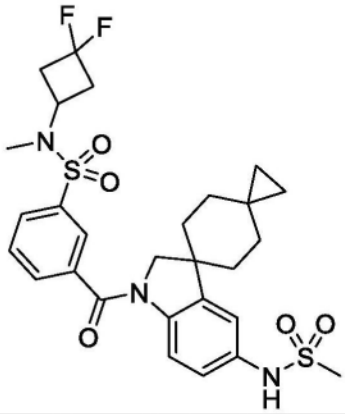
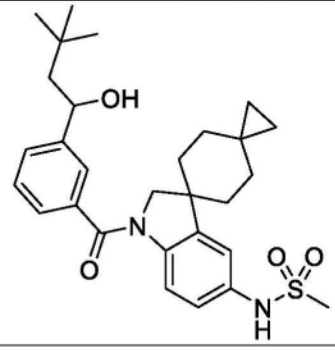
[0272]

化合物编号	结构	名称
化合物349		N-(1"-(3-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物350		N-(1"-(3-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物351		N-(1"-(3-((3,3-二氟环丁基)(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物351		(R)-N-(1"-(3-((3,3-二氟环丁基)(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

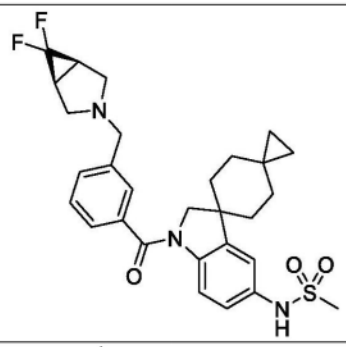
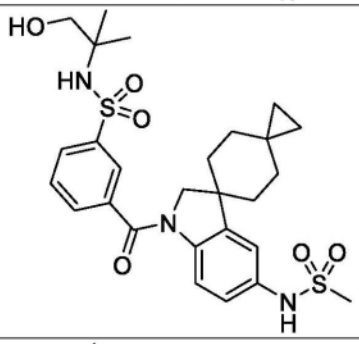
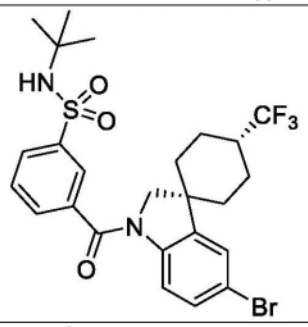
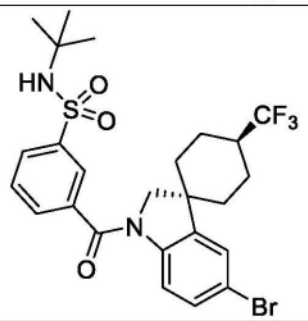
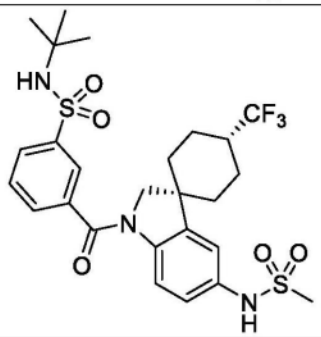
[0273]

化合物编号	结构	名称
(S)-化合物 351		(S)-N-(1"-(3-((3,3-二氟环丁基)(羟基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物 352		N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(R)-化合物 352		(R)-N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物 352		(S)-N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物 353		N-(1"-(3-(1-甲基环丁烷-1-羰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

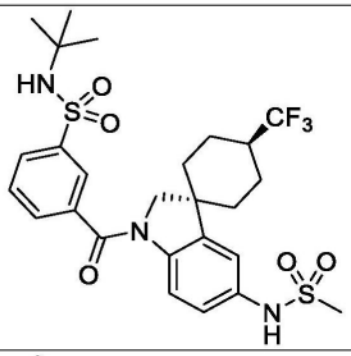
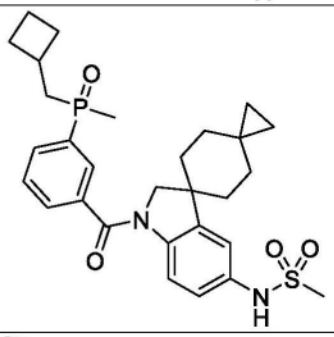
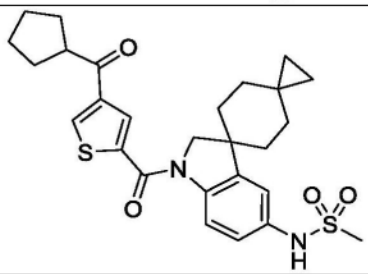
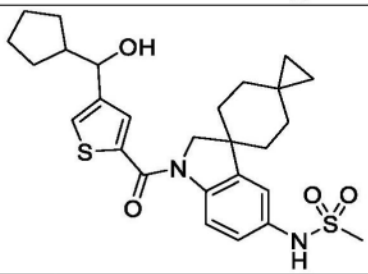
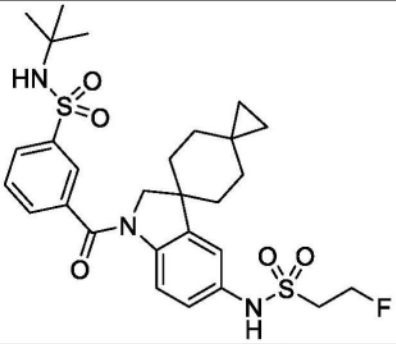
[0274]

化合物编号	结构	名称
化合物354		N-(1"-(3-(羟基(1-甲基环丁基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物355		2-甲基-N-(3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯基)丙烷-2-磺酰胺
化合物356		N-(3,3-二氟环丁基)-N-甲基-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
化合物357		N-(1"-(3-(1-羟基-3,3-二甲基丁基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

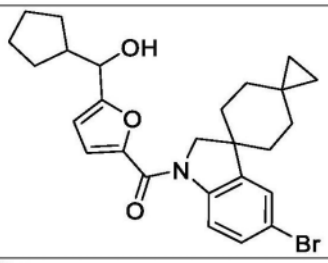
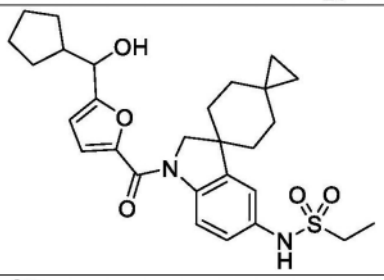
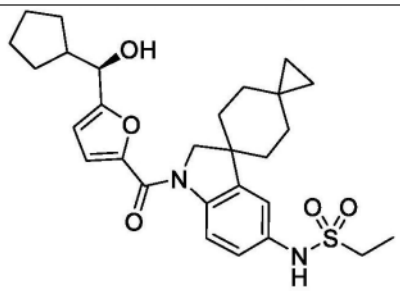
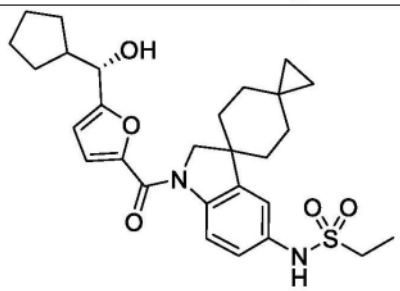
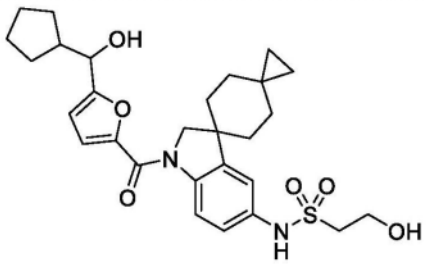
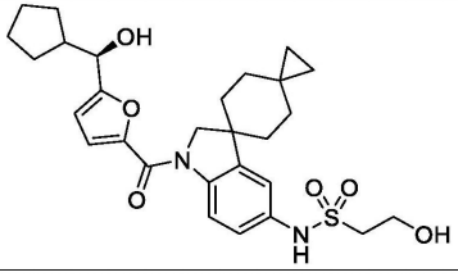
[0275]

化合物编号	结构	名称
化合物358		N-(1"-(3-((6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物359		N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺
(1s,4s)-化合物360		3-((1s,4s)-5'-溴-4-(三氟甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
(1r,4r)-化合物360		3-((1r,4r)-5'-溴-4-(三氟甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺
(1s,4s)-化合物361		N-(叔丁基)-3-((1s,4s)-5'-(甲基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺

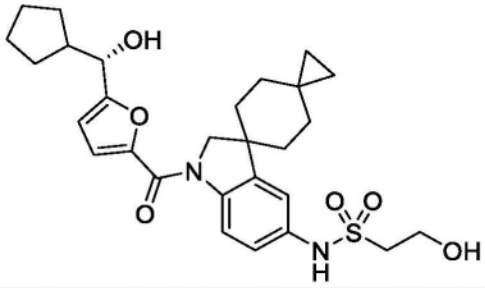
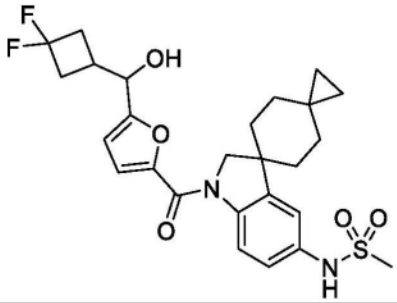
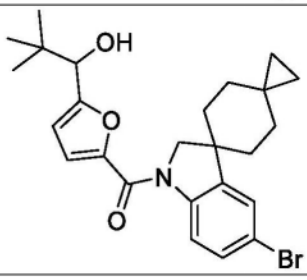
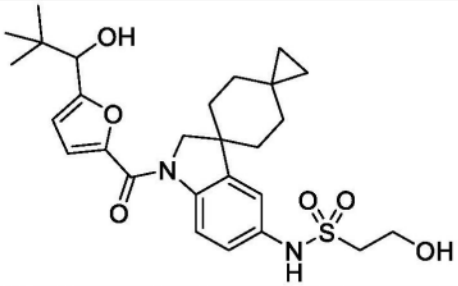
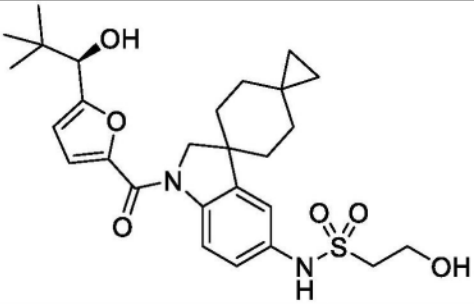
[0276]

化合物编号	结构	名称
(1r,4r)-化合物 361		N-(叔丁基)-3-((1r,4r)-5'-(甲基磺酰胺基)-4-(三氟甲基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺
化合物 362		N-(1''-(3-((环丁基甲基)(甲基)磷酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺
化合物 363		N-(1''-(4-(环戊烷羰基)噻吩-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺
化合物 364		N-(1''-(4-(环戊基(羟基)甲基)噻吩-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-5''-基)甲磺酰胺
化合物 365		N-(叔丁基)-3-(5''-((2-氟乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3''-吲哚啉]-1''-羰基)苯磺酰胺

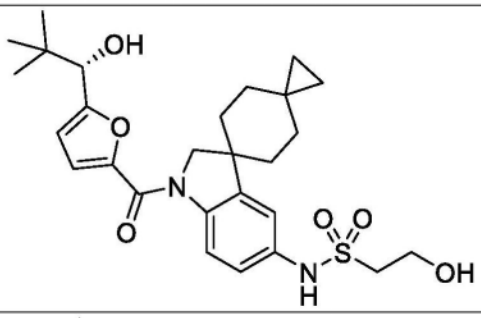
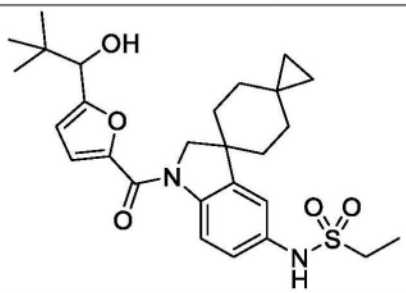
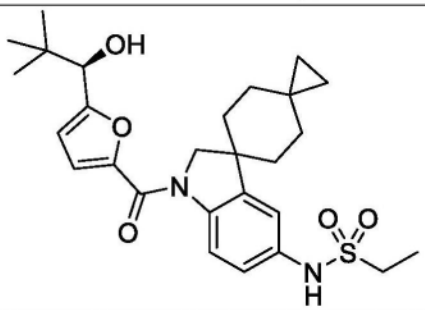
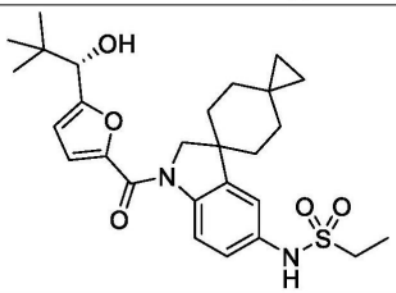
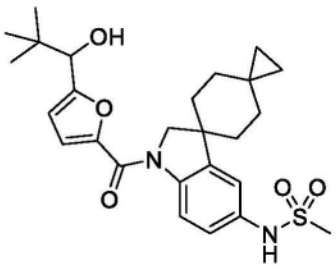
[0277]

化合物编号	结构	名称
化合物366		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-基)甲酮
化合物367		N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙磺酰胺
(R)-化合物367		(R)-N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙磺酰胺
(S)-化合物367		(S)-N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙磺酰胺
化合物368		N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺
(R)-化合物368		(R)-N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺

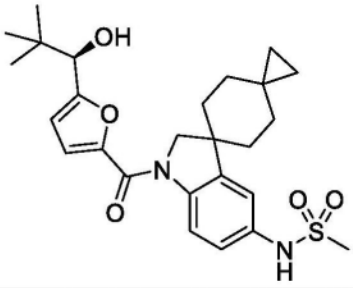
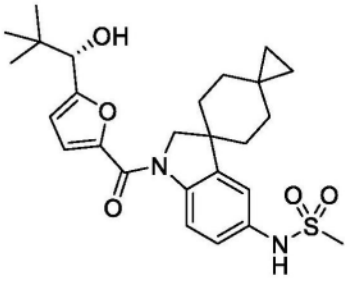
[0278]

化合物编号	结构	名称
(S)-化合物 368		(S)-N-(1"-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺
化合物 369		N-(1"-(5-((3,3-二氟环丁基)(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
化合物 370		(5"-溴二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-基)甲酮
化合物 371		2-羟基-N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙烷-1-磺酰胺
(R)-化合物 371		(R)-2-羟基-N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙烷-1-磺酰胺

[0279]

化合物编号	结构	名称
(S)-化合物 371		(S)-2-羟基-N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙烷-1-磺酰胺
化合物 372		N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙磺酰胺
(R)-化合物 372		(R)-N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙磺酰胺
(S)-化合物 372		(S)-N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)乙磺酰胺
化合物 373		N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

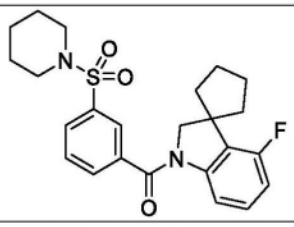
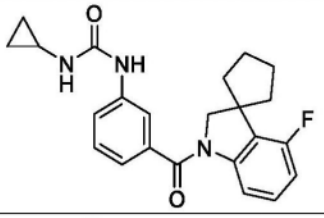
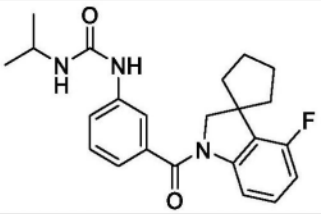
[0280]

化合物编号	结构	名称
(R)-化合物 373		(R)-N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺
(S)-化合物 373		(S)-N-(1"-(5-(1-羟基-2,2-二甲基丙基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺

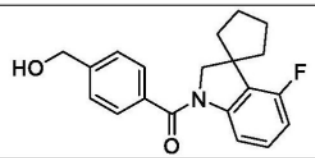
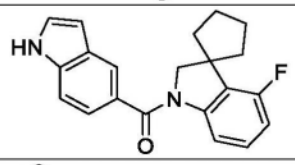
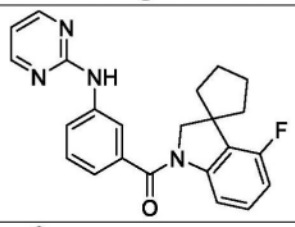
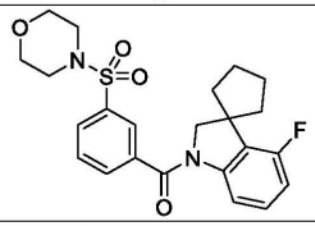
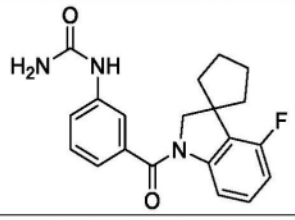
[0281] 在一些实施方案中,本文提供了表2描述的化合物和其盐。在一些实施方案中,本文描述的化合物不为表2的化合物。

[0282] 表2.

[0283]

化合物编号	结构	名称
化合物 1’		(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)甲酮
化合物 2’		1-环丙基-3-(3-(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯基)脲
化合物 3’		1-(3-(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯基)-3-异丙基脲

[0284]

化合物编号	结构	名称
化合物4’		(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(4-(羟甲基)苯基)甲酮
化合物5’		(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(1H-吲哚-5-基)甲酮
化合物6’		(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-(嘧啶-2-基氨基)苯基)甲酮
化合物7’		(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)(3-(吗啉基磺酰基)苯基)甲酮
化合物8’		1-(3-(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯基)脲

[0285] 在一些变化形式中,本文描述的任何化合物,例如式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物或其任何变化形式,或表1或表2的化合物可被氘化(例如,氢原子被氘原子代替)。在这些变化形式中的一些中,化合物在单一位点处被氘化。在其他变化形式中,化合物在多个位点处被氘化。氘化化合物可以与制备对应非氘化化合物类似的方式,从氘化起始材料制备。氢原子也可使用在本领域中已知的其他方法用氘原子代替。

[0286] 本文给出的任何式,例如式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II),旨在表示具有通过结构式来描绘的结构的化合物以及某些变化或形式。特别是,本文给出的任何式的化合物可具有不对称中心并且因此以不同对映异构体或非对映异构体形式存在。通式的化合物的所有光学异构体和立体异构体,和其呈任何比率的混合物,被视为在式的范围内。因此,本文给出的任何式旨在表示外消旋物、一种或多种对映异构体形式、一种或多种非对映异构体形式、一种或多种阻转异构体形式、和其呈任何比率的混合物。此外,某些结构可作为几何异构体(即,顺式和反式异构体)、作为互变异构体、或作为阻转异构体而存在。另外,本文给出的任何式也意指此类化合物的水合物、溶剂化物、以及无定形和多晶型物形式中的任一者,和其混合物,即使未明确列出此类形式。在一些实施方案中,溶剂为水并且溶剂化物为水合物。

[0287] 在本文中详述的化合物的代表性实例,包括中间体和最终化合物,在表中和在本

文中别处描述。应了解,在一个方面,任何化合物可用于本文详述的方法中,包括在适当时,可分离并且施用于个体的中间化合物。

[0288] 本文描述的化合物可作为盐存在,即使未描述盐,并且应了解本文提供的组合物和方法包括本文描述的化合物的所有盐和溶剂化物,以及化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所充分认识到。在一些实施方案中,本文提供的化合物的盐为药学上可接受的盐。

[0289] 在一种变化形式中,本文中的化合物为制备用于施用于个体的合成化合物。在另一种变化形式中,提供了含有基本上纯形式的化合物的组合物。在另一种变化形式中,提供了包含本文详述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在另一种变化形式中,提供了施用化合物的方法。纯化形式、药物组合物和施用化合物的方法适合于本文详述的任何化合物或其形式。

[0290] 本文提供的环A、环B、环C、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}、R^{a8}、R^{a9}、R^{a10}、R^{a11}、R^{a12}、R^{a13}、R^{a14}、R^{a15}、R^{a16}、R^{a17}、R^{a18}、R^{a19}、R^{a20}、R^{a21}、R^{a22}、R^{a23}、R^{a24}、R^{a25}、R^{a26}、R^{a27}、R^{a28}、R^{a29}、R^{a30}、R^{a31}、R^{a32}、R^{a33}、R^{a34}、R^{a35}、R^{a36}、R^{a37}、R^{a38}、R^{a39}、R^{a40}、R^{1a1}、R^{1a2}、R^{1a3}、R^{1a4}、R^{B}、m、X、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8、R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6}、R^{c7}、R^{c8}、R^{c9}、R^{c10}、R^{c11}、R^{c12}、R^{c13}、R^{c14}、R^{c15}、R^{c16}、R^{c17}、R^{c18}、R^{c19}、R^{D}、R^{E}、或R^{F}的任何变化形式或实施方案可与环A、环B、环C、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}、R^{a8}、R^{a9}、R^{a10}、R^{a11}、R^{a12}、R^{a13}、R^{a14}、R^{a15}、R^{a16}、R^{a17}、R^{a18}、R^{a19}、R^{a20}、R^{a21}、R^{a22}、Ra23、R^{a24}、R^{a25}、R^{a26}、R^{a27}、R^{a28}、R^{a29}、R^{a30}、R^{a31}、R^{a32}、R^{a33}、R^{a34}、R^{a35}、R^{a36}、R^{a37}、R^{a38}、R^{a39}、R^{a40}、R^{1a1}、R^{1a2}、R^{1a3}、R^{1a4}、R^{B}、m、X、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、Z^1、Z^2、Z^3、Z^4、Z^5、Z^6、Z^7、Z^8、R^{C1}、R^{C2}、R^{C3}、R^{C4}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6}、R^{c7}、R^{c8}、R^{c9}、R^{c10}、R^{c11}、R^{c12}、R^{c13}、R^{c14}、R^{c15}、R^{c16}、R^{c17}、R^{c18}、R^{c19}、R^{D}、R^{E}、或R^{F}的所有其他变化形式或实施方案组合,如同每一种组合个别地和特定地描述一般。

[0291] 如本文使用,当任何变量在化学式中出现一次以上时,其在每次出现时的定义与其在所有其他出现时的定义无关。

[0292] 本文提供的化合物名称,包括在表1和表2中的化合物名称,通过Chemaxon Marvin Structure to Name 20或ChemDraw Professional20来提供。本领域技术人员理解化合物可使用各种通常公认命名系统和符号来命名或鉴定。举例来说,化合物可使用常见名称、系统或非系统名称来命名或鉴定。在化学领域中通常公认的命名系统和符号包括例如化学文摘社(Chemical Abstract Service,CAS)、ChemBioDraw Ultra、和国际纯化学暨应用化学联合会(IUPAC)。

[0293] 组合物

[0294] 还提供了组合物,例如药物组合物,其包含本文公开和/或描述的化合物和一种或多种额外医药剂、药剂、佐剂、载体、赋形剂等。合适医药剂和药剂包括本文所述的那些。在一些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂或佐剂和至少一种如本文描述的化学实体。药学上可接受的赋形剂的实例包括但不限于甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、和碳酸镁。在一些实施方案中,提供了含有一种或多种本文描述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,例如药物组合物。

[0295] 在一些实施方案中,提供了药学上可接受的组合物,其包含式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐。在一

些方面,组合物可含有可用于制备本文所述化合物的合成中间体。本文所述组合物可含有任何其他合适的活性或非活性剂。

[0296] 本文所述的任何组合物可为无菌的或含有无菌的组分。灭菌可通过本领域中已知的方法来实现。本文所述的任何组合物可含有一种或多种基本上纯的化合物。

[0297] 还提供了包装的药物组合物,其包含如本文描述的药物组合物和使用所述组合物来治疗患有本文所述疾病或疾患的患者的说明书。

[0298] 使用方法

[0299] 如本文描述,本公开的化合物为KIF18A的抑制剂。在一个方面,本文中的化合物和药物组合物可用于抑制KIF18A。在另一方面,本文中的化合物和药物组合物可用于治疗或预防个体的疾病或疾患。

[0300] 本文描述的化合物针对KIF18A的抑制活性可通过本领域中已知的方法来确定和测量,所述方法包括但不限于在微管存在下,抑制ATP水解(Hackney D.D.,Jiang W.(2001)Assays for Kinesin Microtubule-Stimulated ATPase Activity.In:Vernos I.(编)Kinesin Protocols.Methods in Molecular Biology™,第164卷,Humana Press.https://doi.org/10.1385/1-59259-069-1:65)。

[0301] 在一个方面,本文提供了一种抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文描述的化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,本文提供了抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,本文提供了抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的包含式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物或表1或表2的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物接触。在前述实施方案的一种变化形式中,细胞在体外接触。在前述实施方案的其他变化形式中,细胞在体内接触。

[0302] 在另一方面,本文中的化合物和药物组合物可用于治疗或预防个体的疾病或疾患,包括施用有效量的如本文描述的化合物或药物组合物。当以预防方式使用时,本文公开和/或描述的化合物可在处于患上疾病或病症的风险中的个体中预防患上疾病或病症,或减轻可患上的疾病或病症的程度。

[0303] 在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防个体的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文描述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防个体的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防个体的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的包含式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0304] 在一些实施方案中,疾病或疾患由KIF18A介导。在一些实施方案中,疾病或疾患为癌症。在一些实施方案中,疾病或疾患为细胞增殖病症,包括不受控制的细胞生长、异常细胞周期调节、中心体异常(结构和/或数值异常、片段化)、实体瘤、造血系统癌症和过度增殖病症,例如甲状腺增生(尤其Grave病)和囊肿(例如卵巢基质的血管过多,其为多囊卵巢综合征(Stein-Leventhal综合征)的特征)。实体和血液来源的肿瘤,例如癌瘤,可以包括但不

限于肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、小肠癌、阑尾癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌(包括鳞状细胞癌和小细胞肺癌)、胸膜癌、食道癌、头颈癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、胆道癌、胆囊癌、卵巢癌、睾丸癌、生殖细胞癌、子宫癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、唾液腺癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、淋巴谱系的造血系统肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin'slymphoma)、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤(Burkett'slymphoma))、骨髓谱系的造血系统肿瘤(包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞白血病)、任何谱系的造血系统肿瘤、骨髓瘤、间充质来源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤,以及其他肉瘤,例如软组织和骨)、中枢和周围神经系统肿瘤(包括星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤)、神经内分泌来源的肿瘤、内分泌来源的肿瘤、小细胞肿瘤、原发部位不明肿瘤、其他肿瘤(包括视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、尤文肉瘤(Ewing's sarcoma)、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma))和由于癌症存在或进展而导致的其他癌症相关病症,例如肿瘤引起的胸腔或心包积液和恶性腹水。

[0305] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防个体的癌症的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了治疗或预防有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的至少一种如本文描述的化学实体。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗受试者的疾病的药物中的用途。

[0306] 在一些实施方案中,本文提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐。本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物、或表1或表2的化合物、或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0307] 在一些实施方案中,本文提供了治疗有需要的受试者的由KIF18A介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如本文描述的化合物或药物组合物。

[0308] 在一些实施方案中,本文提供了治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如本文描述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症选自由以下组成的组:癌瘤、肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、小肠癌、阑尾癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食道癌、头颈癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、胆道癌、胆囊癌、卵巢癌、睾丸癌、生殖细胞癌、子宫癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮肤癌、淋巴谱系的造血系统肿瘤、骨髓谱系的造血系统肿瘤、任何谱系的造血系统肿瘤、骨髓瘤、包括肉瘤在内的间充质来源的肿瘤、中枢和周围神经系统肿瘤、神经内分泌来源的肿瘤、内分泌来源的肿瘤、小细胞肿瘤、原发部位不明肿瘤、包括视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤在内的其他肿瘤,和由于癌症存在或进展而导致的其他癌症相关病症。

[0309] 剂量

[0310] 本文公开和/或描述的化合物和组合物以治疗有效剂量,例如,足以提供疾病状态

的治疗的剂量来施用。虽然对于本文所述化学实体而言,人类剂量水平仍待优化,但是通常,日剂量在约0.01至100mg/kg体重范围内;在一些实施方案中,约0.05至10.0mg/kg体重,并且在一些实施方案中,约0.10至1.4mg/kg体重。因此,对于施用于70kg的人,在一些实施方案中,剂量范围为约0.7至7000毫克/天;在一些实施方案中,约3.5至700.0毫克/天,并且在一些实施方案中,约7至100.0毫克/天。所施用化学实体的量将取决于例如所治疗受试者和疾病状态、病痛的严重程度、施用方式和时程以及处方医师的判断。例如,口服施用的示例性剂量范围为约5mg至约500毫克/天,并且示例性静脉内施用剂量为约5mg至约500毫克/天,各自取决于化合物的药代动力学。

[0311] 本文公开和/或描述的化合物和组合物的施用可经由治疗剂的任何公认施用模式,包括但不限于口服、舌下、皮下、肠胃外、静脉内、鼻内、局部、透皮、腹膜内、肌肉内、肺内、阴道、直肠、或眼内施用。在一些实施方案中,化合物或组合物经口或静脉内施用。在一些实施方案中,本文公开和/或描述的化合物或组合物经口施用。

[0312] 药学上可接受的组合物包括固体、半固体、液体和气雾剂剂型,例如片剂、胶囊、散剂、液体、悬浮液、栓剂和气雾剂形式。本文公开和/或描述的化合物也可以持续或受控释放剂型(例如,受控/持续释放丸剂、积存注射剂、渗透泵、或透皮(包括电转运)贴剂形式)来施用,从而以预定速率长时间定时和/或脉冲施用。在一些实施方案中,组合物以适合于单次施用精确剂量的单位剂型来提供。

[0313] 本文公开和/或描述的化合物可单独或与一种或多种常规医药载体或赋形剂(例如,甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、明胶、蔗糖、碳酸镁)组合来施用。如果需要,药物组合物也可含有少量无毒辅助物质,例如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等(例如乙酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、乙酸三乙醇胺、油酸三乙醇胺)。通常,取决于预期施用模式,药物组合物含有约0.005重量%至95重量%、或约0.5重量%至50重量%的本文公开和/或描述的化合物。制备此类剂型的实际方法为已知的,或为本领域技术人员显而易知;例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania。

[0314] 在一些实施方案中,组合物采用丸剂或片剂形式,并且因此,连同本文公开和/或描述的化合物,组合物可含有稀释剂(例如,乳糖、蔗糖、磷酸氢钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁)、和/或粘合剂(例如,淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷、明胶、纤维素、纤维素衍生物)中的一者或多者。其他固体剂型包括囊封于明胶胶囊中的粉末、丸粒(marume)、溶液或悬浮液(例如,在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中)。

[0315] 药学上可施用的液体组合物可例如通过将本文公开和/或描述的化合物和任选的医药添加剂溶解、分散或悬浮于载体(例如,水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、二醇、乙醇等)中以形成溶液或悬浮液来制备。注射剂可以常规形式,作为液体溶液或悬浮液、作为乳液、或适合于在注射之前溶解或悬浮于液体中的固体形式来制备。包含于此类肠胃外组合物中的化合物的百分比取决于例如化合物的物理性质、化合物的活性和受试者的需要。然而,溶液中的0.01%至10%的活性成分的百分比为可用的,并且如果组合物为随后稀释至另一浓度的固体,则所述百分比可更高。在一些实施方案中,组合物包含溶液中的约0.2%至2%的本文公开和/或描述的化合物。

[0316] 本文公开和/或描述的化合物的药物组合物也可作为用于雾化器的气雾剂或溶

液,或作为用于吹入的超细粉末,单独或与惰性载体如乳糖组合来施用于呼吸道。在此情况下,药物组合物的颗粒可具有小于50微米,或在一些实施方案中,小于10微米的直径。

[0317] 另外,药物组合物可包含本文公开和/或描述的化合物和一种或多种额外医药剂、药剂、佐剂等。合适医药剂和药剂包括本文所述的那些。

[0318] 药盒

[0319] 还提供了含有本文提供的任何化合物或药物组合物的制品和药盒。制品可包含具有标签的容器。合适容器包括例如瓶、小瓶、和试管。容器可以由多种材料形成,例如玻璃或塑料。容器可容纳本文提供的药物组合物。容器上的标签可指示药物组合物用于预防、治疗或抑制本文所述的疾患,并且也可指示体内或体外使用的指南。

[0320] 在一个方面,本文提供了含有本文描述的化合物或组合物和使用说明书的药盒。药盒可含有在有需要的个体中治疗本文所述的任何疾病或疾患的使用说明书。药盒可另外含有可用于施用化合物或组合物的任何材料或设备,例如小瓶、注射器、或IV袋。药盒也可含有无菌包装。

[0321] 组合

[0322] 本文描述和/或公开的化合物和组合物可单独或与可用于治疗前述病症的其他疗法和/或治疗剂组合来施用。

[0323] 本文描述和/或公开的化合物和组合物可与一种或多种其他疗法组合来治疗本文所述的疾病或疾患。在一些实施方案中,疾病或疾患为癌症。在一些实施方案中,疾病或疾患为细胞增殖病症,包括不受控制的细胞生长、异常细胞周期调节、中心体异常(结构和/或数值异常、片段化)、实体瘤、造血系统癌症和过度增殖病症,例如甲状腺增生(尤其Grave病)和囊肿(例如卵巢基质的血管过多,其为多囊卵巢综合征(Stein-Leventhal综合征)的特征)。实体和血液来源的肿瘤,例如癌瘤,可以包括但不限于肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、小肠癌、阑尾癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌(包括鳞状细胞癌和小细胞肺癌)、胸膜癌、食道癌、头颈癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、胆道癌、胆囊癌、卵巢癌、睾丸癌、生殖细胞癌、子宫癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、唾液腺癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌)、淋巴谱系的造血系统肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤)、骨髓谱系的造血系统肿瘤(包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征和前髓细胞白血病)、任何谱系的造血系统肿瘤、骨髓瘤、间充质来源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤,以及其他肉瘤,例如软组织和骨)、中枢和周围神经系统肿瘤(包括星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤)、神经内分泌来源的肿瘤、内分泌来源的肿瘤、小细胞肿瘤、原发部位不明肿瘤、其他肿瘤(包括视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌、尤文肉瘤、卡波西肉瘤)和由于癌症存在或进展而导致的其他癌症相关病症,例如肿瘤引起的胸腔或心包积液和恶性腹水。

[0324] 一般合成方法

[0325] 式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)的化合物现在参考如下关于其一般制备的示例性合成方案和以下具体实施例来描述。本领域技术人员认识到,为了获得本文中的各种化合物,可适当地选择起始材料以使得适当时在具有或不具有保护的情况下,

最终所需取代基在反应方案中传送,以便产生所需产物。或者,代替最终所需取代基,可能必需或需要使用可在反应方案中传送并且适当时用所需取代基来置换的合适基团。另外,本领域技术人员认识到保护基团可用于保护某些官能团(氨基、羧基、或侧链基团)避免反应条件影响,并且此类基团在适当时在标准条件下去除。除非另外规定,否则变量如上文参照式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)来定义。

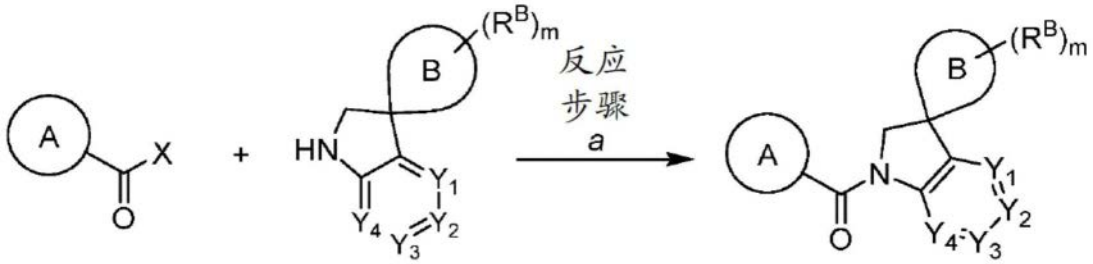
[0326] 当需要获得化合物的特定对映异构体时,这可使用分离或拆分对映异构体的任何合适常规程序,从对映异构体的对应混合物来实现。因此,例如,非对映异构衍生物可通过对映异构体的混合物例如外消旋物和适当手性化合物的反应来产生。然后,非对映异构体可通过任何便利手段,例如通过结晶来分离并且将所需对映异构体回收。在另一个拆分过程中,外消旋物可使用手性高效液相色谱法来分离。或者,在需要时,特定对映异构体可通过在所描述过程中的一者中使用适当手性中间体来获得。

[0327] 当需要获得化合物的特定异构体或另外纯化反应产物时,色谱法、重结晶和其他常规分离程序也可用于中间体或最终产物。

[0328] 制备本文描述的化合物的一般方法描述于以下示例方法中。本文提供的方案中的可变基团如对于式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(Ia1)、(Ia2)或(II)或其任何变化形式所定义。本文描述的其他化合物可通过类似方法来制备。

[0329] 在一些实施方案中,本文提供的化合物可根据方案1、方案2、方案3和/或方案4来合成。如以下方案1-4显示的环A、环B、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、m、R^B、和R^C如对于式I化合物所定义。

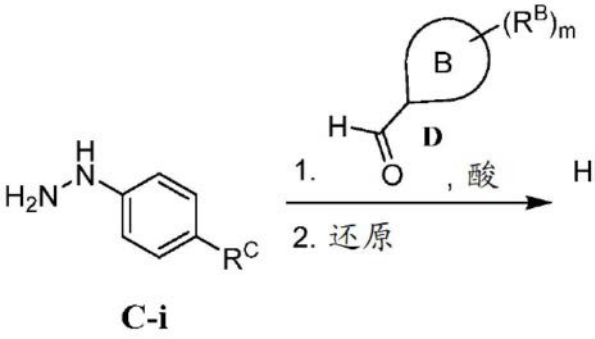
[0330] 方案1.

[0331] 

A B I

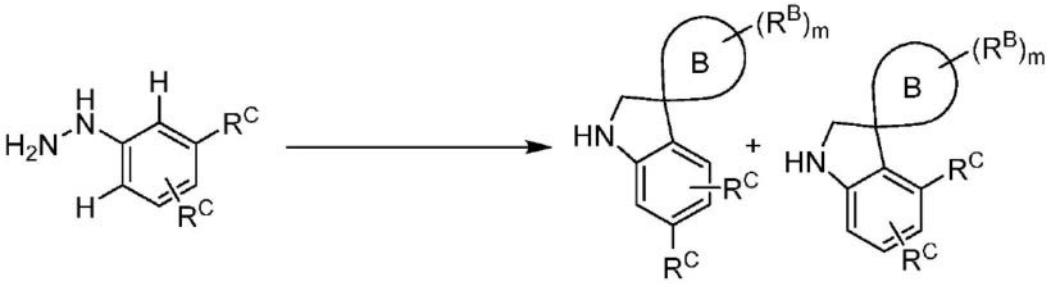
[0332] 方案1概述合成通式I的化合物的示例性途径。式I化合物通过在偶联试剂如HATU与碱如iPr_2NEt、或EDCI与HOBt或DMAP存在下,使式A的羧酸(例如,X=OH)与式B的吲哚啉反应来制备。或者,使用酸清除剂如Et_3N,使式A的酰卤(例如,X=Cl或F)直接与式B化合物反应。

[0333] 方案2.

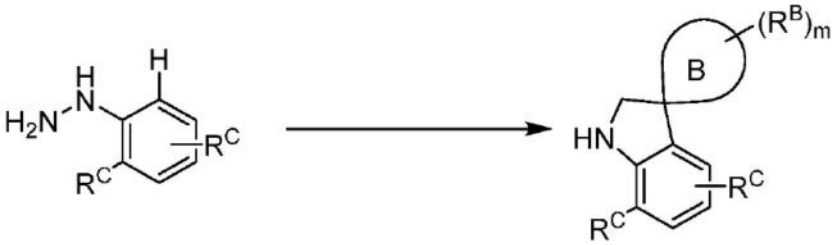


C-i B-i

[0334]



C-ii B-ii-a B-ii-b

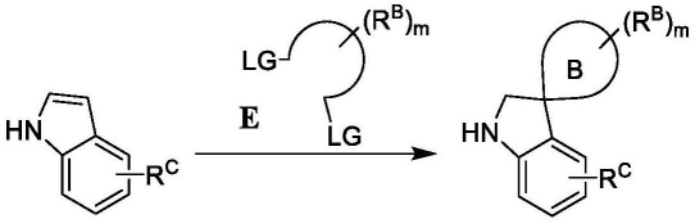


C-iii B-iii

[0335] 式B的吲哚啉中间体可经由如方案2所描述的Fisher吲哚合成来制备。在酸存在下,使式C(例如,式C-i、式C-ii、和式C-iii)的芳肼与式D的环B经取代甲醛反应,接着与还原剂如$NaBH_4$、Pd/C和H_2气体、或Et_3SiH反应。对位单取代的式C-i的芳肼提供式B-i的吲哚啉,而含有至少一个间位取代基并且在邻位未被取代的式C-ii的肼提供式B-ii-a和B-ii-b的吲哚啉的混合物。在一个邻位被取代的式C-iii的芳肼提供式B-iii的吲哚啉。

[0336] 方案3.

[0337]

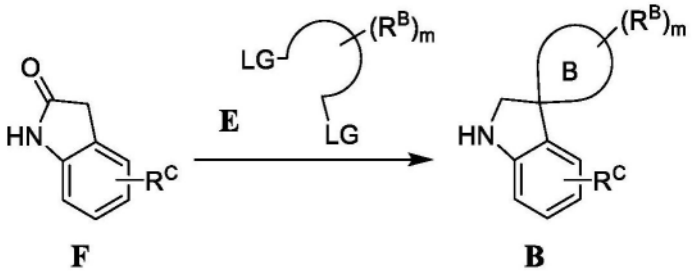


D B

[0338] 式B的吲哚啉也可经由方案3所描述的3,3-二烷基化方法来制备。使式D的吲哚与具有两个末端离去基“LG”的任选地被取代的3-6原子脂族和杂脂族直链(式E)反应。LG可为Cl、Br、I、或磺酸酯、或另一种可通过亲核物质来移置的合适基团。转化可通过三烷基硼如Et_3B和碱如叔丁醇钾来介导。在螺增环反应之后进行与还原剂如$NaBH_4$、Pd/C和H_2气体、或

Et_3SiH的反应。

[0339] 方案4.

[0340] 

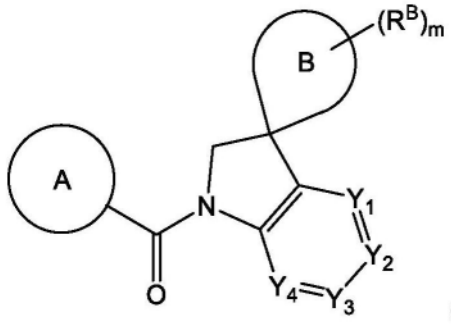
F B

[0341] 式B的吲哚啉也可经由式F的吲哚啉-2-酮的烯醇化物烷基化来制备。式F的吲哚啉-2-酮用强碱如丁基锂、六甲基二硅基氨基钠、或叔丁醇钾来去质子化,并且与具有两个末端离去基"LG"的任选地被取代的3-6原子脂族和杂脂族直链(式E)反应。LG可为Cl、Br、I、或磺酸酯、或另一种可通过亲核物质来移置的合适基团。此反应可通过添加剂如四甲基二氨基乙烷或六甲基磷酰三胺来介导。在螺增环反应之后进行与还原剂如$LiAlH_4$或硼烷的反应。

[0342] 列举实施方案

[0343] 以下列举实施方案代表本发明的一些方面。

[0344] 1.一种式(I)化合物

[0345] 

(I),

[0346] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0347] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N{=}S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、和$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$;

[0348] R^{a1}-R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0349] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0350] 每个R^B基团独立地为卤基、C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[0351] m为0、1、2、3或4；

[0352] Y^1为N或CR^{C1}；

[0353] Y^2为N或CR^{C2}；

[0354] Y^3为N或CR^{C3}；

[0355] Y^4为N或CR^{C4}；

[0356] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N；

[0357] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基；

[0358] R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0359] 2.如实施方案1所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中所述化合物不为4'-氟-1'-[3-(哌啶-1-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]；3-环丙基-1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲；1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]-3-(丙-2-基)脲；[4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]甲醇；4'-氟-1'-(1H-吲哚-5-羰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]；N-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]嘧啶-2-胺；4'-氟-1'-[3-(吗啉-4-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]；[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲；或前述任一者的盐。

[0360] 3.如实施方案1或2所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中环A为任选地被取代的C_{6-14}芳基。

[0361] 4.如实施方案3所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中环A为任选地被取代的苯基。

[0362] 5.如实施方案1或2所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中环A为任选地被取代的5至10元杂芳基。

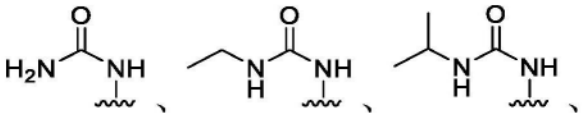
[0363] 6.如实施方案5所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中环A为吲哚基、吲唑基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、色满基、或喹啉基，所述基团各自任选地被取代。

[0364] 7.如实施方案1-6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R^{a1}为氢或C_{1-6}烷基；R^{a2}和R^{a3}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基；R^{a4}为氢或C_{1-6}烷基；R^{a5}为氢或C_{1-6}烷基；R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或任选地被C_{1-6}烷基取代的5至12元杂芳基；R^{a8}和R^{a9}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基；R^{a10}为C_{3-10}环烷基；R^{a11}为C_{3-10}环烷基；R^{a12}为氢或C_{1-6}烷基；R^{a13}为C_{3-10}环烷基；R^{a16}为C_{3-10}环烷基或3至12元杂环烷基，其任选地被一个或多个独立地选自由C_{1-6}烷基或卤基组成的组的取代基取代；R^{a17}和R^{a18}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基；并且R^{a19}和R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基。

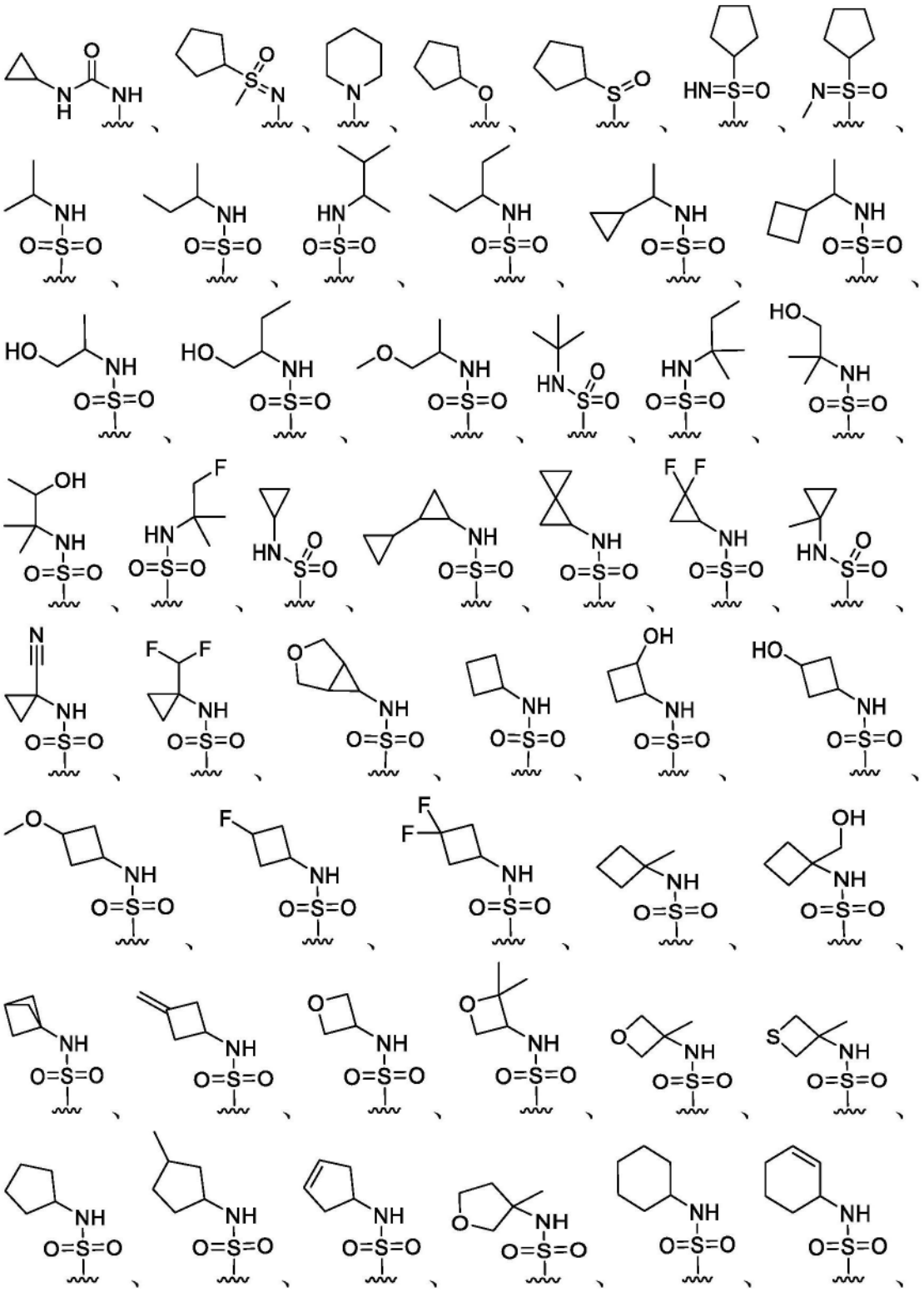
[0365] 8.如实施方案1-7中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其中R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢；任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基：C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、-S(C_{1-6}烷基)、和卤基；C_{2-6}烯基；任选

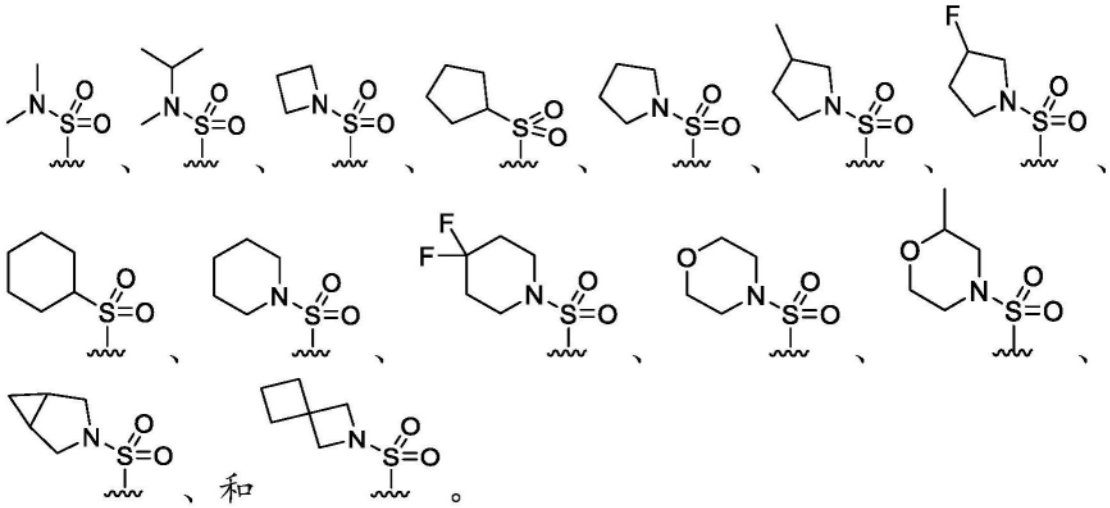
地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{3-10}环烷基:C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由-OH、-O(C_{1-6}烷基)、和卤基组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;C_{3-10}环烯基;或任选地被一个或多个C_{1-6}烷基取代的3至12元杂环烷基。

[0366] 9.如实施方案1-8中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:氟、氯、-OH、甲基、氨基、



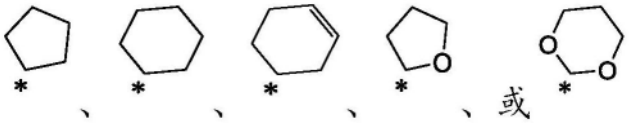
、

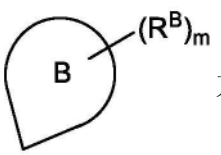
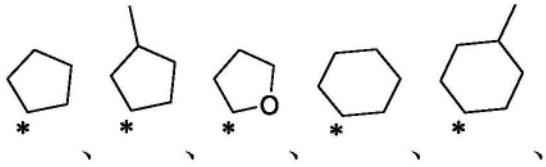


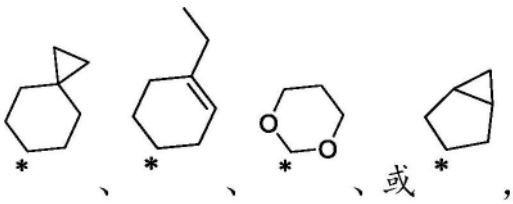
[0367] 

[0368] 10.如实施方案1-9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为C_{5-7}环烷基。

[0369] 11.如实施方案1-9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为5至7元杂环烷基。

[0370] 12.如实施方案1-9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

[0371] 13.如实施方案1-9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(I)的为

其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

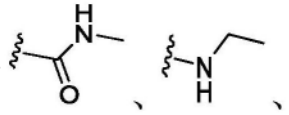
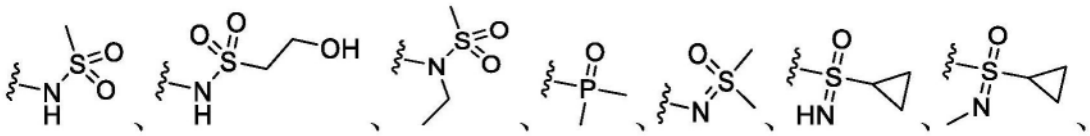
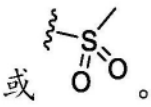
[0372] 14.如实施方案1-13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0373] 15.如实施方案1-13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为N;Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0374] 16.如实施方案1-13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为N;Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0375] 17.如实施方案1-16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自独立地为氢、卤基、或-NH_2。

[0376] 18.如实施方案1-17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为氰

基、-OH、-CH_2OH、溴、-NO_2、、、或。

[0377] 19.如实施方案1或2所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由表1的化合物组成的组。

[0378] 20.如实施方案1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由表2的化合物组成的组。

[0379] 21.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案1-18中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体或赋形剂。

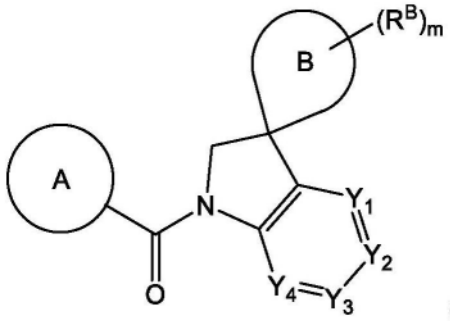
[0380] 22.一种抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的实施方案1-20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案21所述的药物组合物接触。

[0381] 23.一种治疗有需要的受试者的由KIF18A介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案1-20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案21所述的药物组合物。

[0382] 24.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案1-20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案21所述的药物组合物。

[0383] 25.如实施方案24所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:癌瘤、肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、小肠癌、阑尾癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食道癌、头颈癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、胆道癌、胆囊癌、卵巢癌、睾丸癌、生殖细胞癌、子宫癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮肤癌、淋巴谱系的造血系统肿瘤、骨髓谱系的造血系统肿瘤、任何谱系的造血系统肿瘤、骨髓瘤、包括肉瘤在内的间充质来源的肿瘤、中枢和周围神经系统肿瘤、神经内分泌来源的肿瘤、内分泌来源的肿瘤、小细胞肿瘤、原发部位不明肿瘤、包括视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤在内的其他肿瘤,和由于癌症存在或进展而导致的其他癌症相关病症。

[0384] 26.一种式(I)化合物

[0385] 

(I),

[0386] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0387] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[0388] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、$-S(C_{1-6}$烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和$-O(C_{1-6}$烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0389] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0390] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[0391] m为0、1、2、3或4;

[0392] Y^1为N或CR^{C1};

[0393] Y^2为N或CR^{C2};

[0394] Y^3为N或CR^{C3};

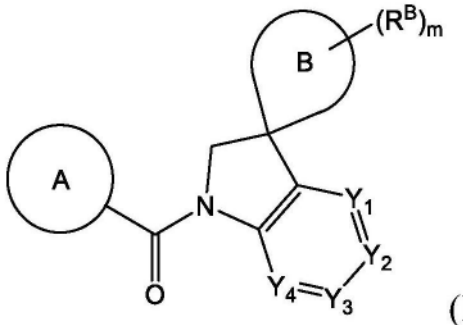
[0395] Y^4为N或CR^{C4};

[0396] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[0397] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0398] R^{c1}-R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0399] 27.一种式(I-1)化合物

[0400] 

(I-1),

[0401] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0402] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、和$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$;

[0403] R^{a1}-R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0404] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0405] 每个R^B基团独立地为卤基、C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[0406] m为0、1、2、3或4;

[0407] Y^1为N或CR^{C1};

[0408] Y^2为N或CR^{C2};

[0409] Y^3为N或CR^{C3};

[0410] Y^4为N或CR^{C4};

[0411] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[0412] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0413] R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0414] 28.如实施方案26或27所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物不为4'-氟-1'-[3-(哌啶-1-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];3-环丙基-1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]-3-(丙-2-基)脲;[4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]甲醇;4'-氟-1'-(1H-吲哚-5-羰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];N-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]嘧啶-2-胺;4'-氟-1'-[3-(吗啉-4-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢

螺[环戊烷-1,3'-吲哚];[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;或前述任一者的盐。

[0415] 29.如实施方案26或28所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的C_{6-14}芳基。

[0416] 30.如实施方案29所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的苯基。

[0417] 31.如实施方案26或28所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的5至10元杂芳基。

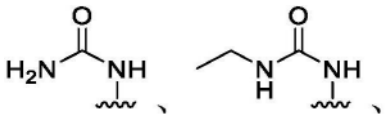
[0418] 32.如实施方案31所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为吲哚基、吲唑基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、色满基、或喹啉基,所述基团各自任选地被取代。

[0419] 33.如实施方案26和28-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a1}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a2}和R^{a3}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a4}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a5}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或任选地被C_{1-6}烷基取代的5至12元杂芳基;R^{a8}和R^{a9}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a10}为C_{3-10}环烷基;R^{a11}为C_{3-10}环烷基;R^{a12}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a13}为C_{3-10}环烷基;R^{a16}为C_{3-10}环烷基或3至12元杂环烷基,其任选地被一个或多个独立地选自由C_{1-6}烷基或卤基组成的组的取代基取代;R^{a17}和R^{a18}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;R^{a19}和R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a21}为C_{3-10}环烷基;并且R^{a22}为C_{3-10}环烷基。

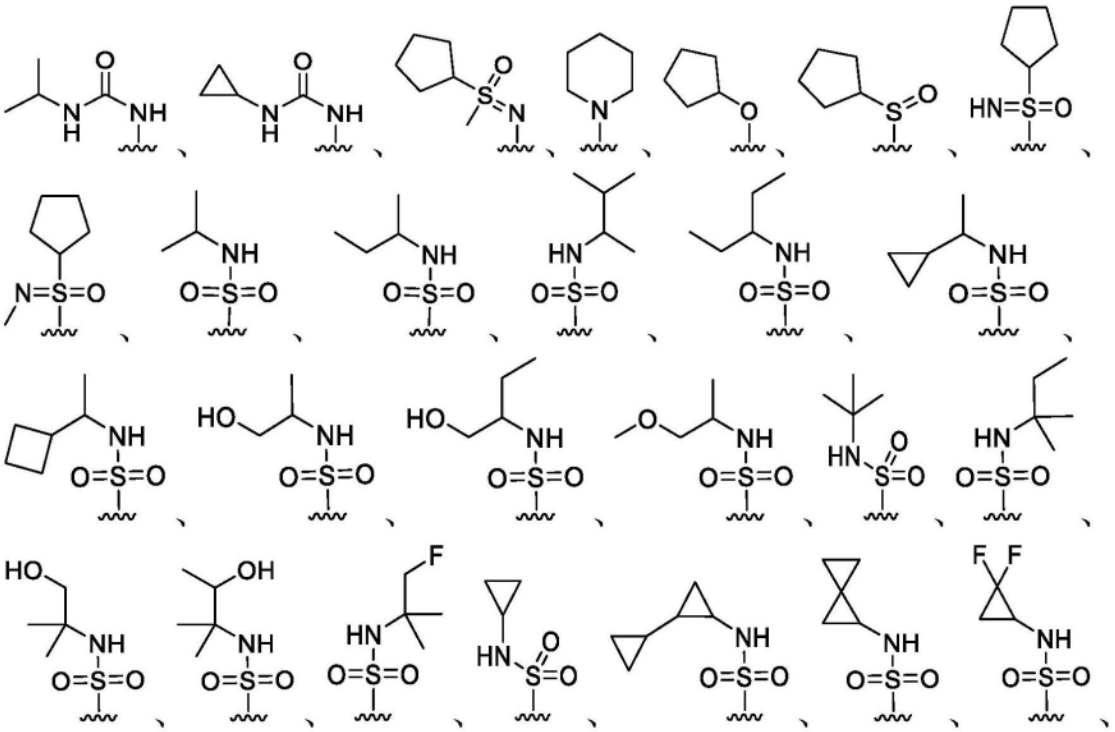
[0420] 34.如实施方案26和28-33中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢;任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、-S(C_{1-6}烷基)、和卤基;C_{2-6}烯基;任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{3-10}环烷基:C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由-OH、-O(C_{1-6}烷基)、和卤基组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;C_{3-10}环烯基;或任选地被一个或多个C_{1-6}烷基取代的3至12元杂环烷基。

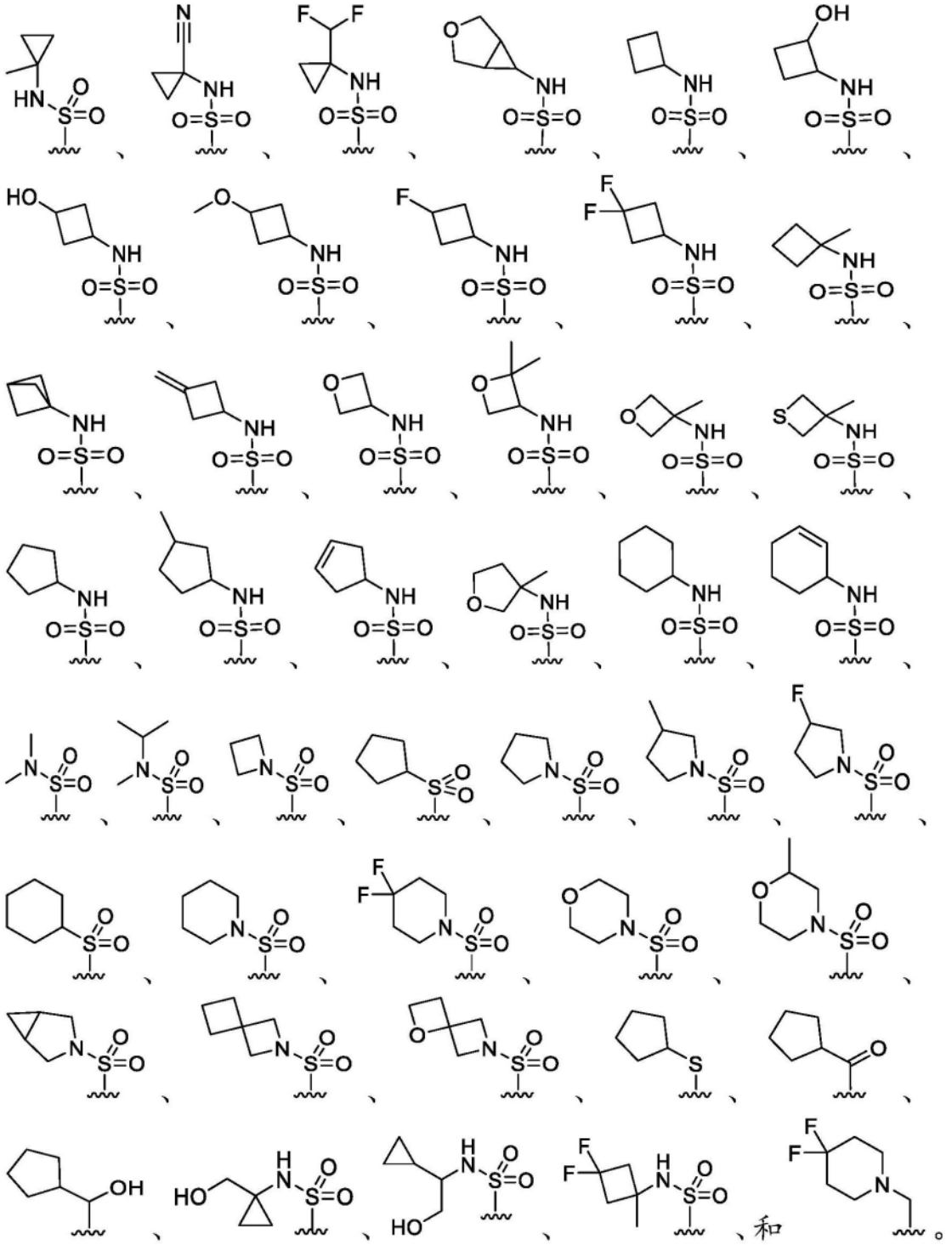
[0421] 35.如实施方案26和28-34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a14}为氢并且R^{a15}为叔丁基。

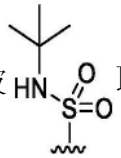
[0422] 36.如实施方案26和28-35中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:氟、氯、-OH、甲基、氨基、



、



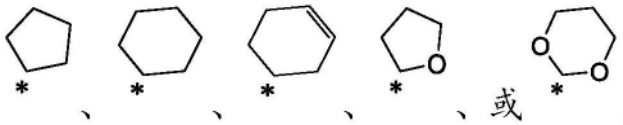
[0423] 

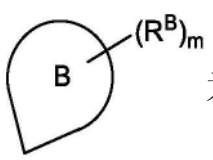
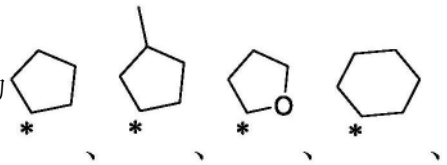
[0424] 37.如实施方案26和28-36中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为被  取代的苯基。

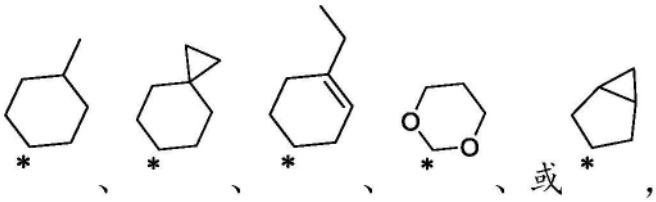
[0425] 38.如实施方案26和28-37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为C_{5-7}环烷基。

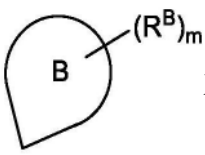
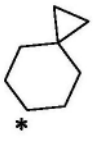
[0426] 39.如实施方案26和28-37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中

环B为5至7元杂环烷基。

[0427] 40.如实施方案26和28-37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

[0428] 41.如实施方案26和28-37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(I)的为

其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

[0429] 42.如实施方案41所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(I)的为。

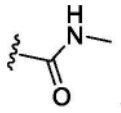
[0430] 43.如实施方案25和28-42中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

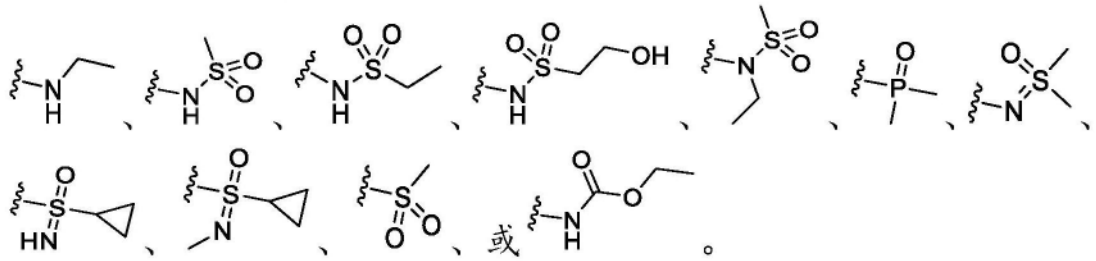
[0431] 44.如实施方案43所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自独立地为氢、卤基、或-NH_2。

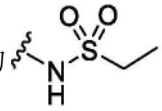
[0432] 45.如实施方案43或44所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自为氢。

[0433] 46.如实施方案25和28-41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为N;Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0434] 47.如实施方案25和28-41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为N;Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0435] 48.如实施方案25和28-47中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为氰基、-OH、-CH_2OH、溴、-NO_2、、



[0436] 49.如实施方案48所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为。

[0437] 50.如实施方案26或28所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由表1的化合物组成的组。

[0438] 51.如实施方案26所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由表2的化合物组成的组。

[0439] 52.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案26-51中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体或赋形剂。

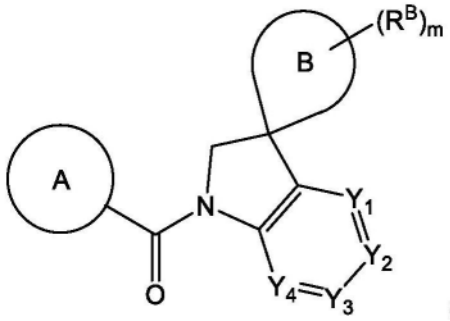
[0440] 53.一种抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的实施方案26-51中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案52所述的药物组合物接触。

[0441] 54.一种治疗有需要的受试者的由KIF18A介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案26-51中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案52所述的药物组合物。

[0442] 55.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案26-51中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案52所述的药物组合物。

[0443] 56.如实施方案55所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:癌瘤、肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、小肠癌、阑尾癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食道癌、头颈癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、胆道癌、胆囊癌、卵巢癌、睾丸癌、生殖细胞癌、子宫癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮肤癌、淋巴谱系的造血系统肿瘤、骨髓谱系的造血系统肿瘤、任何谱系的造血系统肿瘤、骨髓瘤、包括肉瘤在内的间充质来源的肿瘤、中枢和周围神经系统肿瘤、神经内分泌来源的肿瘤、内分泌来源的肿瘤、小细胞肿瘤、原发部位不明肿瘤、包括视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤在内的其他肿瘤,和由于癌症存在或进展而导致的其他癌症相关病症。

[0444] 57.一种式(I)化合物

[0445] 

(I),

[0446] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0447] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[0448] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、$-S(C_{1-6}$烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和$-O(C_{1-6}$烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0449] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0450] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[0451] m为0、1、2、3或4;

[0452] Y^1为N或CR^{C1};

[0453] Y^2为N或CR^{C2};

[0454] Y^3为N或CR^{C3};

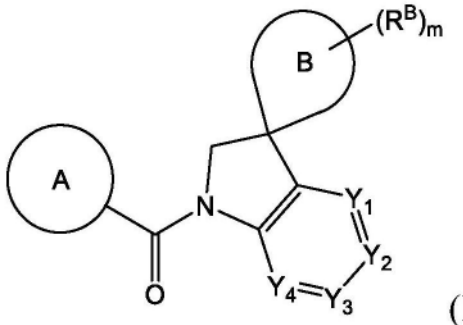
[0455] Y^4为N或CR^{C4};

[0456] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[0457] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0458] R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0459] 58.一种式(I-2)化合物

[0460] 

(I-2),

[0461] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0462] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[0463] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、$-S(C_{1-6}$烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和$-O(C_{1-6}$烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0464] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0465] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[0466] m为0、1、2、3或4;

[0467] Y^1为N或CR^{C1};

[0468] Y^2为N或CR^{C2};

[0469] Y^3为N或CR^{C3};

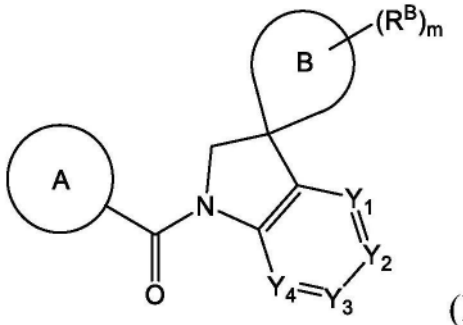
[0470] Y^4为N或CR^{C4};

[0471] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[0472] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0473] R^{c1}-R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0474] 59.一种式(I-1)化合物

[0475] 

(I-1),

[0476] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0477] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、和$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$;

[0478] R^{a1}-R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0479] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[0480] 每个R^B基团独立地为卤基、C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[0481] m为0、1、2、3或4;

[0482] Y^1为N或CR^{C1};

[0483] Y^2为N或CR^{C2};

[0484] Y^3为N或CR^{C3};

[0485] Y^4为N或CR^{C4};

[0486] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[0487] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[0488] R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[0489] 60.如实施方案57或58所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物不为4'-氟-1'-[3-(哌啶-1-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];3-环丙基-1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]-3-(丙-2-基)脲;[4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]甲醇;4'-氟-1'-(1H-吲哚-5-羰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];N-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]嘧啶-2-胺;4'-氟-1'-[3-(吗啉-4-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢

螺[环戊烷-1,3'-吲哚];[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;或前述任一者的盐。

[0490] 61.如实施方案57或60所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的C6-14芳基。

[0491] 62.如实施方案61所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的苯基。

[0492] 63.如实施方案57或60所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的5至10元杂芳基。

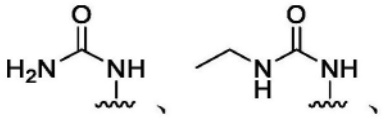
[0493] 64.如实施方案63所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为吲哚基、吲唑基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、色满基、或喹啉基,所述基团各自任选地被取代。

[0494] 65.如实施方案57和60-64中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a1}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a2}和R^{a3}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a4}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a5}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或任选地被C_{1-6}烷基取代的5至12元杂芳基;R^{a8}和R^{a9}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a10}为C_{3-10}环烷基;R^{a11}为C_{3-10}环烷基;R^{a12}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a13}为C_{3-10}环烷基;R^{a16}为C_{3-10}环烷基或3至12元杂环烷基,其任选地被一个或多个独立地选自由C_{1-6}烷基或卤基组成的组的取代基取代;R^{a17}和R^{a18}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;R^{a19}和R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a21}为C_{3-10}环烷基;并且R^{a22}为C_{3-10}环烷基。

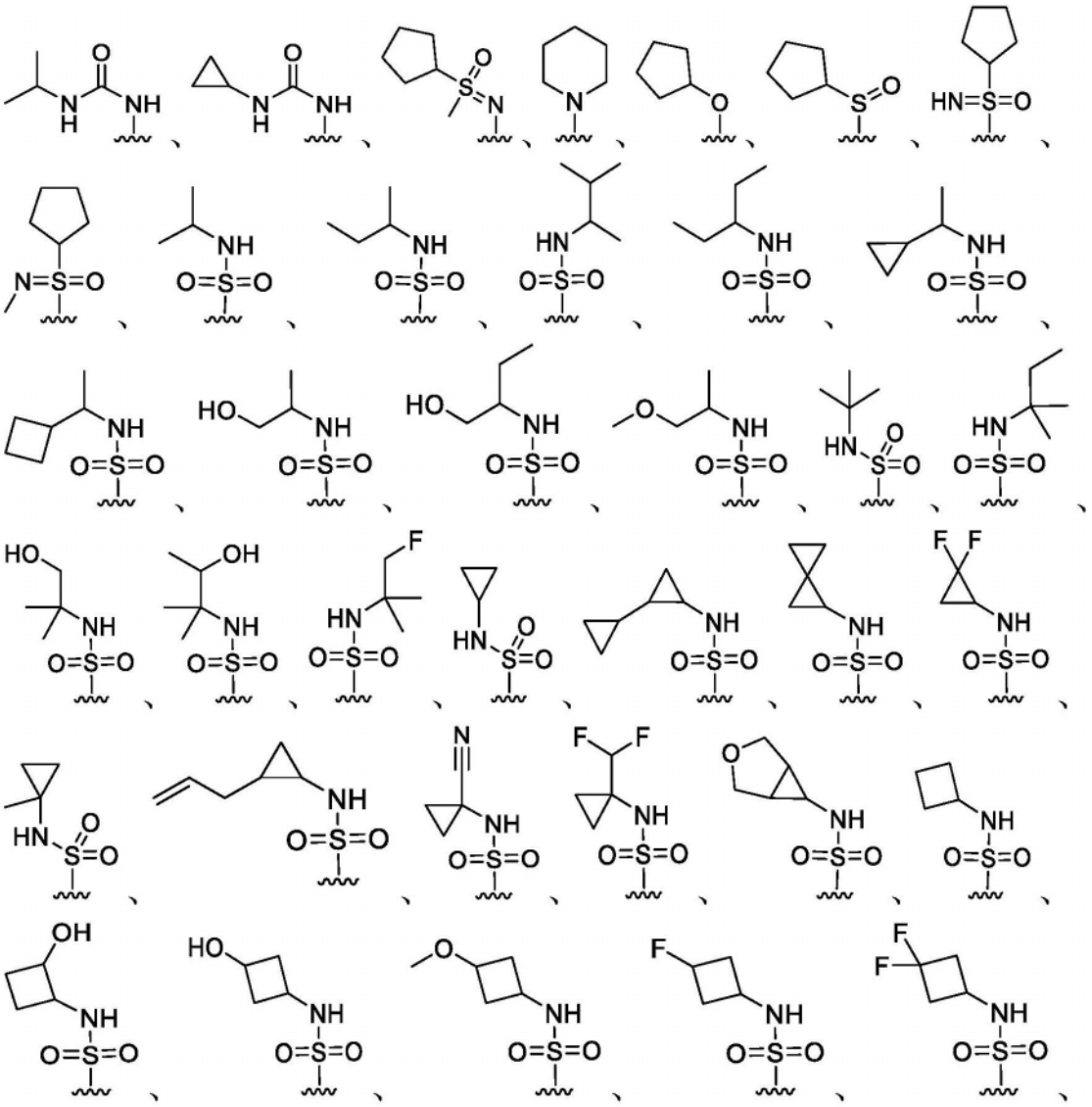
[0495] 66.如实施方案57和60-65中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢;任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、-S(C_{1-6}烷基)、和卤基;C_{2-6}烯基;任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{3-10}环烷基:C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由-OH、-O(C_{1-6}烷基)、和卤基组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;C_{3-10}环烯基;或任选地被一个或多个C_{1-6}烷基取代的3至12元杂环烷基。

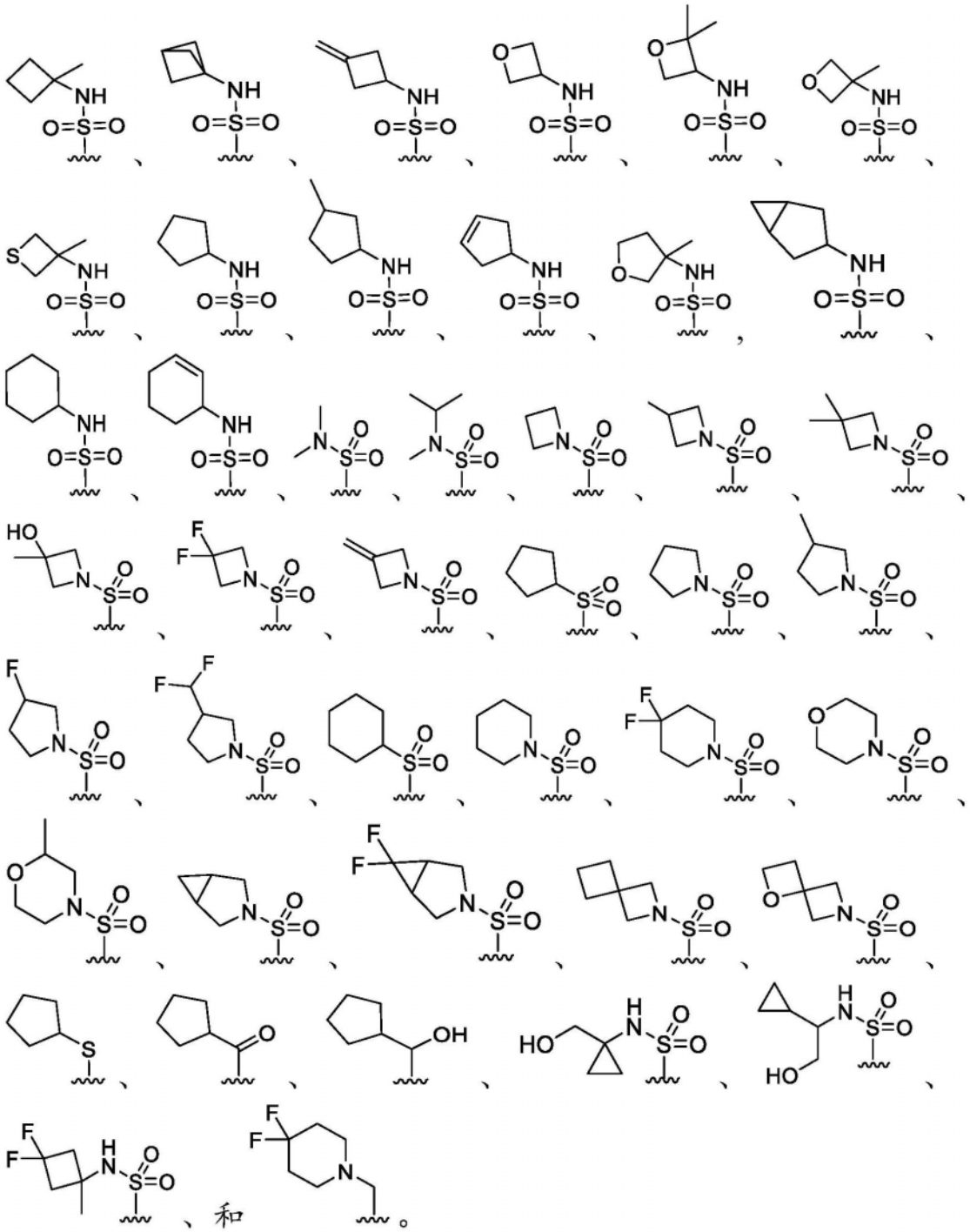
[0496] 67.如实施方案57和60-66中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a14}为氢并且R^{a15}为叔丁基。

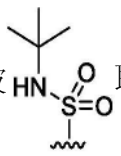
[0497] 68.如实施方案57和60-67中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:氟、氯、-OH、甲基、氨基、



、

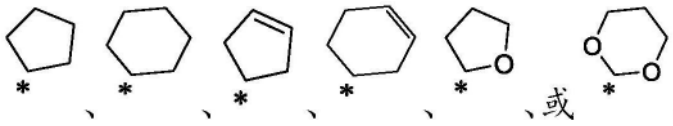


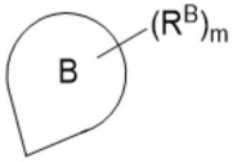
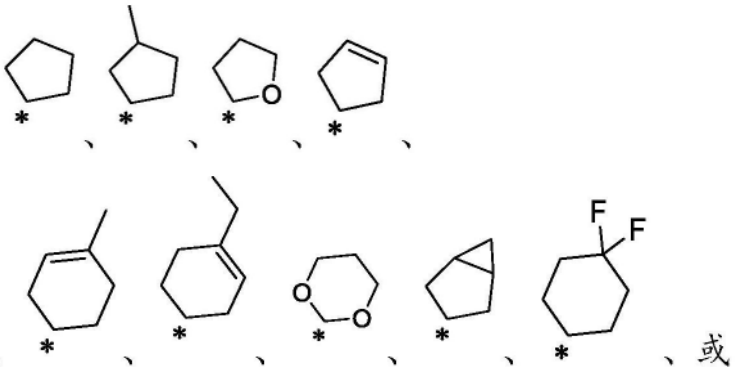
[0498] 

[0499] 69.如实施方案57和60-68中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为被取代的苯基。

[0500] 70.如实施方案57和60-69中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为C_{5-7}环烷基。

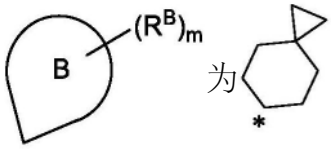
[0501] 71.如实施方案57和60-69中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为5至7元杂环烷基。

[0502] 72.如实施方案57和60-69中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

[0503] 73.如实施方案57和60-69中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(I)的为

其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

,

[0504] 74.如实施方案73所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(I)的为。

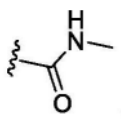
[0505] 75.如实施方案57和60-74中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

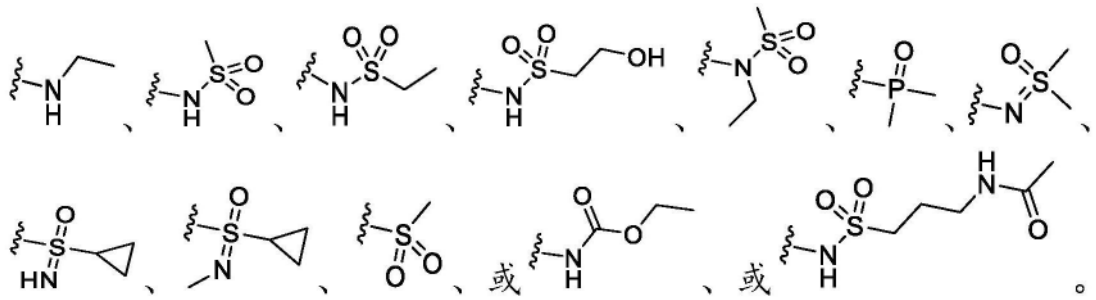
[0506] 76.如实施方案75所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自独立地为氢、卤基、或-NH_2。

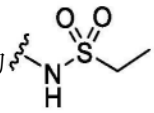
[0507] 77.如实施方案75或76所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自为氢。

[0508] 78.如实施方案57和60-74中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为N;Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0509] 79.如实施方案57和60-74中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为N;Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[0510] 80.如实施方案57和60-79中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为氰基、-OH、-CH_2OH、溴、-NO_2、、



[0511] 81.如实施方案80所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为。

[0512] 82.如实施方案57或60所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由表1的化合物组成的组。

[0513] 83.如实施方案57所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自由表2的化合物组成的组。

[0514] 84.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案57-83中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0515] 85.一种抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的实施方案57-83中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案84所述的药物组合物接触。

[0516] 86.一种治疗有需要的受试者的由KIF18A介导的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案57-83中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案84所述的药物组合物。

[0517] 87.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的实施方案57-83中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或实施方案84所述的药物组合物。

[0518] 88.如实施方案87所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:癌瘤、肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、小肠癌、阑尾癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食道癌、头颈癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、胆道癌、胆囊癌、卵巢癌、睾丸癌、生殖细胞癌、子宫癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮肤癌、淋巴谱系的造血系统肿瘤、骨髓谱系的造血系统肿瘤、任何谱系的造血系统肿瘤、骨髓瘤、包括肉瘤在内的间充质来源的肿瘤、中枢和周围神经系统肿瘤、神经内分泌来源的肿瘤、内分泌来源的肿瘤、小细胞肿瘤、原发部位不明肿瘤、包括视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤在内的其他肿瘤,和由于癌症存在或进展而导致的其他癌症相关病症。

[0519] 实施例

[0520] 提供以下实施例以示出但非限制本文提供的组合物、用途、和方法。所述化合物使用如上所述的一般方法来制备。

[0521] 缩写词:

[0522] BSA:牛血清白蛋白

[0523] DAST:二氨基硫三氟化物

[0524] dba:双亚苄基丙酮

[0525] DMF:二甲基甲酰胺

[0526] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0527] ESIMS:电喷雾质谱

[0528] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0529] HOBT:1-羟基苯并三唑

[0530] HPLC:高效液相色谱法

[0531] IC_{50}:50%抑制浓度

[0532] LDA:二异丙基氨基锂

[0533] mCPBA:间氯过氧苯甲酸

[0534] MsCl:甲磺酰氯

[0535] MTBE:甲基叔丁基醚

[0536] NCS:N-氯琥珀酰亚胺

[0537] NCI:N-碘琥珀酰亚胺

[0538] NMR:核磁共振

[0539] PE:石油醚

[0540] THF:四氢呋喃

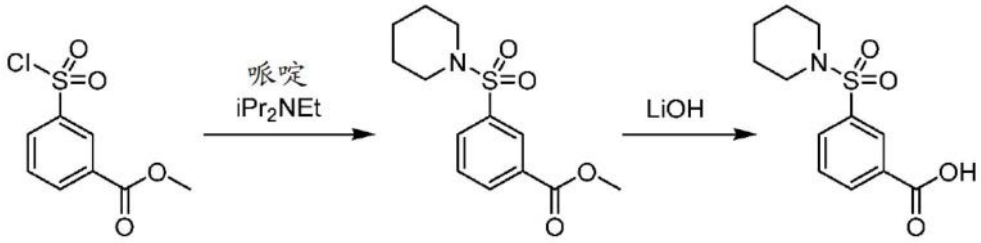
[0541] TFA:三氟乙酸

[0542] Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃

[0543] Xphos Pd G4:二环己基-[2-[2,4,6-三(丙-2-基)苯基]苯基]鏻;甲磺酸;N-甲基-2-苯基苯胺;钯(CAS:1599466-81-5)

[0544] 中间体的合成

[0545] 合成3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酸(A-01)

[0546] 

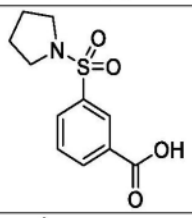
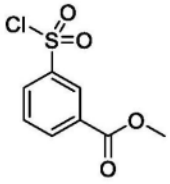
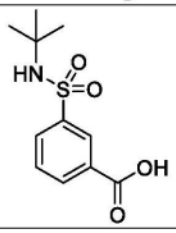
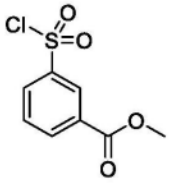
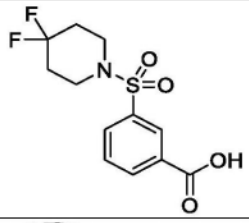
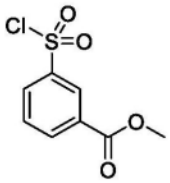
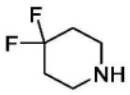
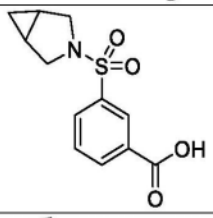
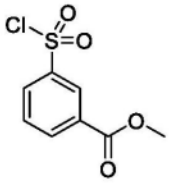
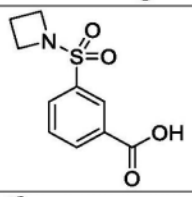
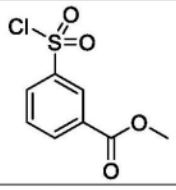
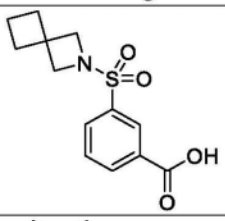
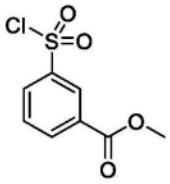
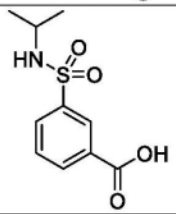
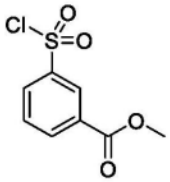
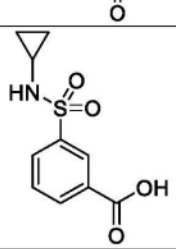
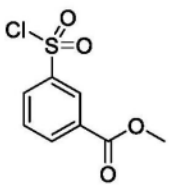
A-01

[0547] 步骤1.将哌啶(0.25mL,2.6mmol)、CH_2Cl_2(5.0mL)、iPr_2NEt(1.3mL,7.7mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(900mg,3.84mmol,1.5eq)的混合物搅拌2h,浓缩,倒入H_2O(20mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(10.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到3-(1-哌啶基磺酰基)苯甲酸甲酯(0.95g)。

[0548] 步骤2.将3-(1-哌啶基磺酰基)苯甲酸甲酯(0.90g,3.2mmol)、THF(6.0mL)、H_2O(2.0mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(0.67g,16mmol)的混合物搅拌2h,然后浓缩。混合物用HCl(4N)处理以使pH达到3,倒入H_2O(10mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到3-(1-哌啶基磺酰基)苯甲酸(A-01,0.72g)。ESIMS m/z:270.0$(M+H)^+$。

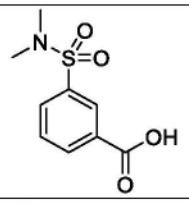
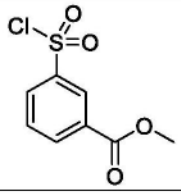
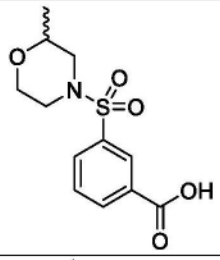
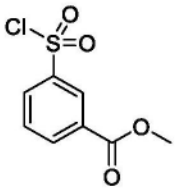
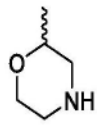
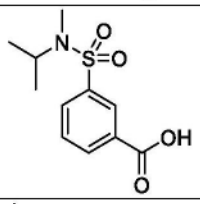
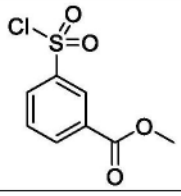
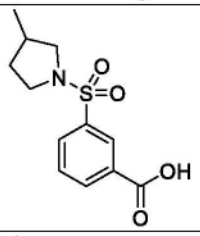
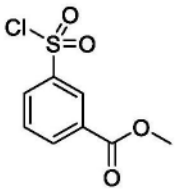
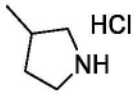
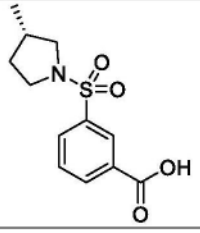
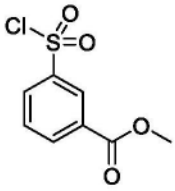
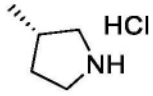
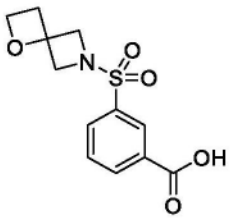
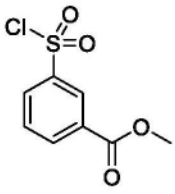
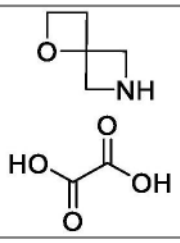
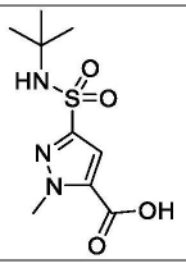
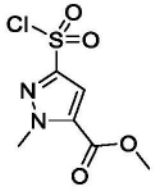
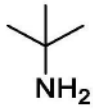
[0549] 表3中的化合物以与A-01相同的方式从所指示磺酰氯和胺来制备。

[0550] 表3

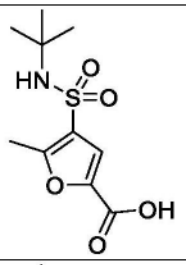
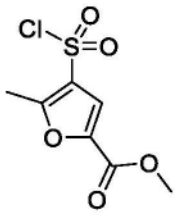
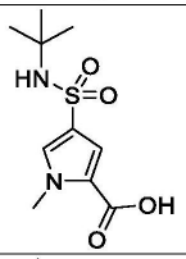
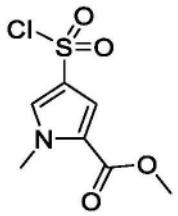
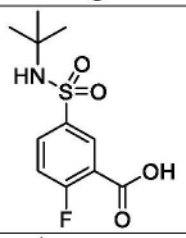
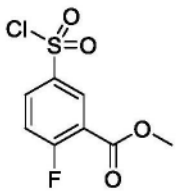
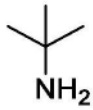
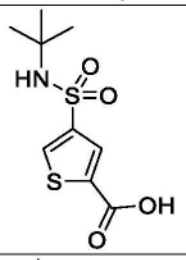
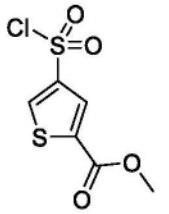
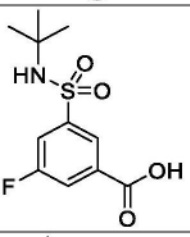
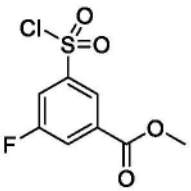
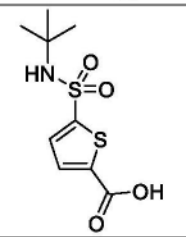
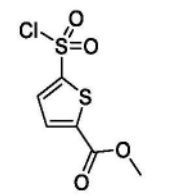
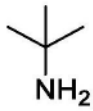
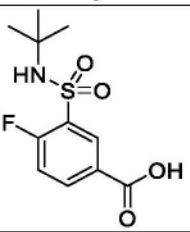
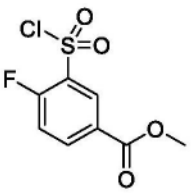
4	结构	磺酰氯	胺
A-02			
A-03			
A-04			
A-05			
A-06			
A-07			
A-08			
A-09			

[0551]

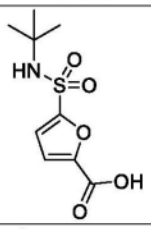
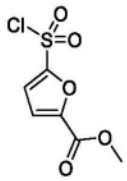
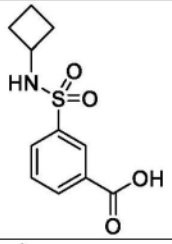
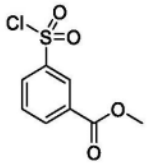
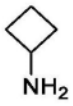
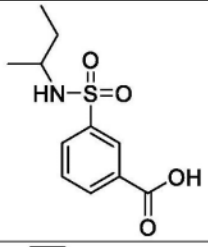
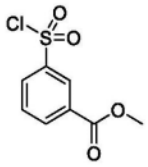
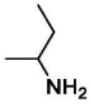
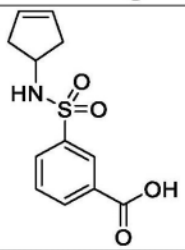
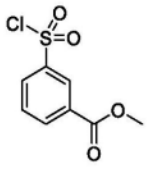
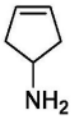
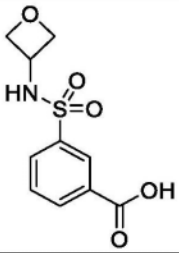
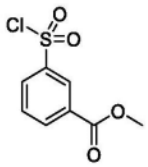
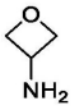
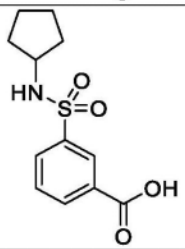
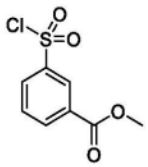
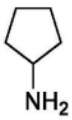
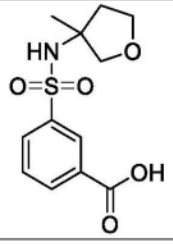
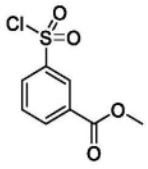
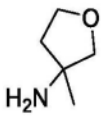
[0552]

4	结构	磺酰氯	胺
A-10			
A-11			
A-12			
A-13			
(S)-A-13			
A-14			
A-15			

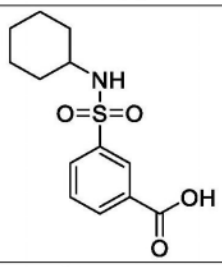
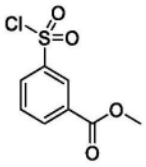
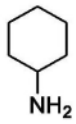
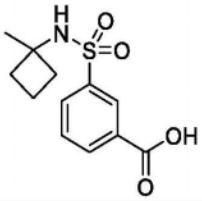
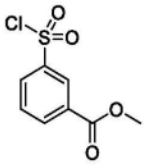
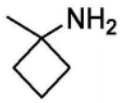
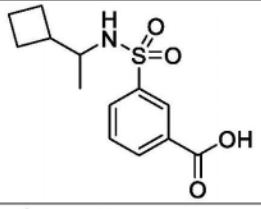
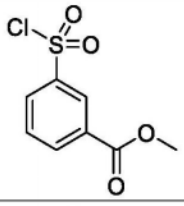
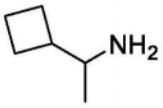
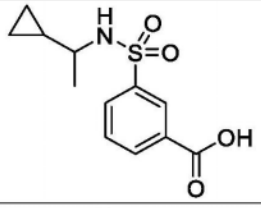
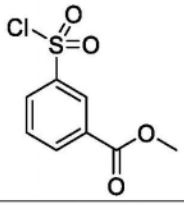
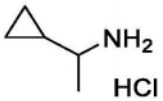
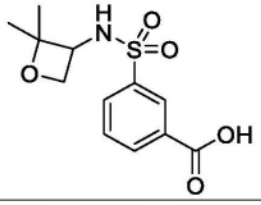
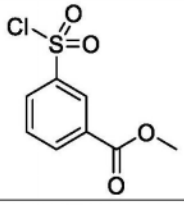
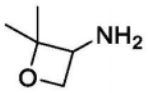
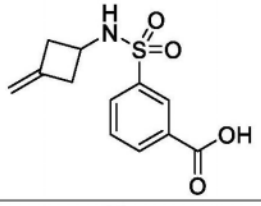
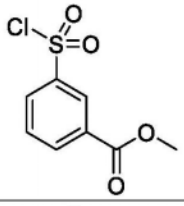
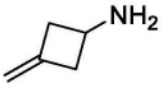
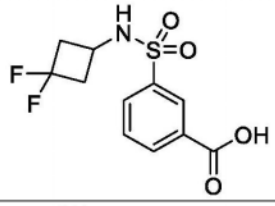
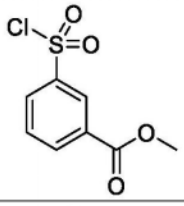
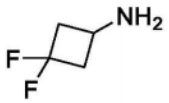
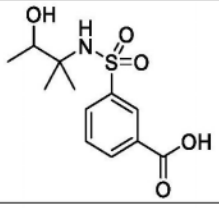
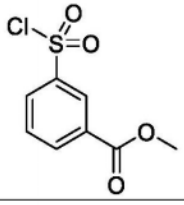
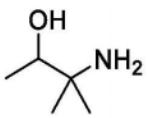
[0553]

4	结构	磺酰氯	胺
A-16			
A-17			
A-18			
A-19			
A-20			
A-21			
A-22			

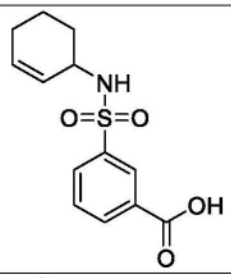
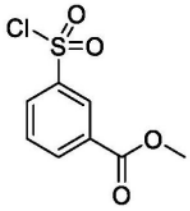
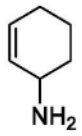
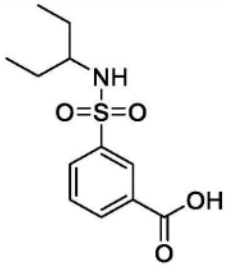
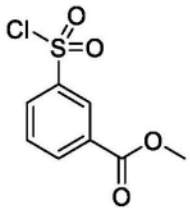
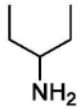
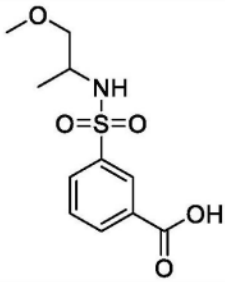
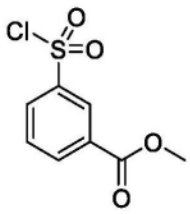
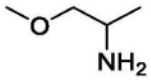
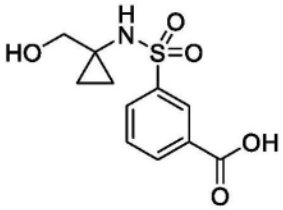
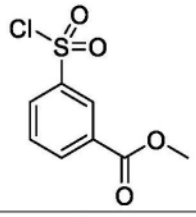
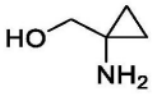
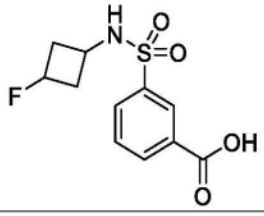
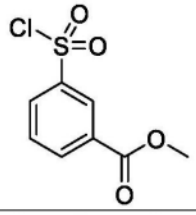
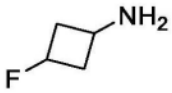
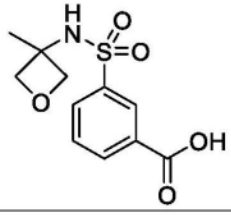
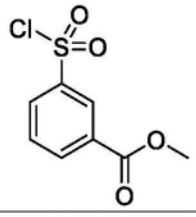
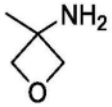
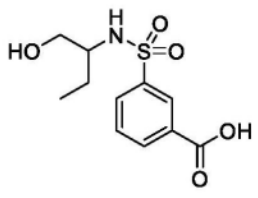
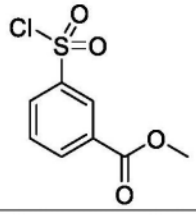
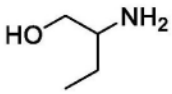
[0554]

4	结构	磺酰氯	胺
A-23			
A-24			
A-25			
A-26			
A-27			
A-28			
A-29			

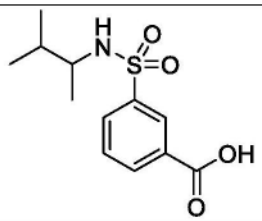
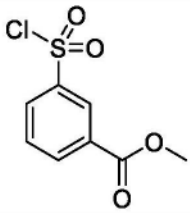
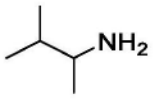
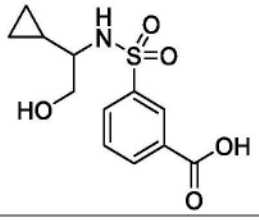
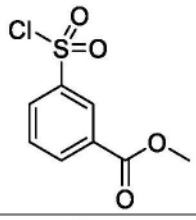
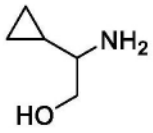
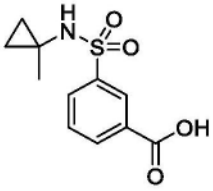
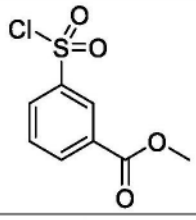
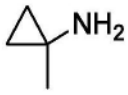
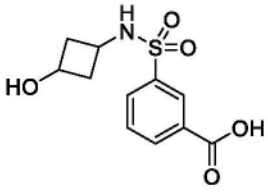
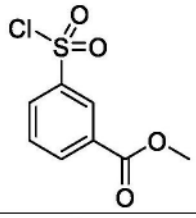
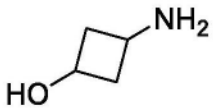
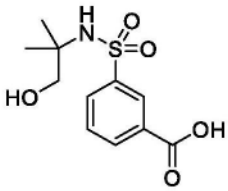
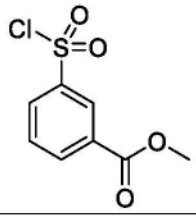
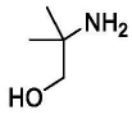
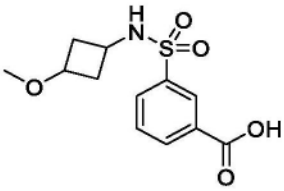
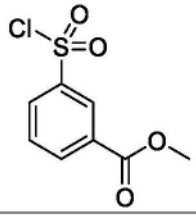
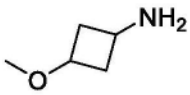
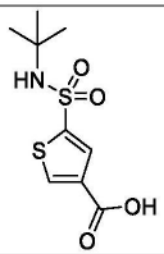
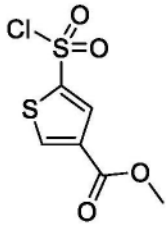
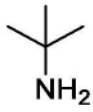
[0555]

4	结构	磺酰氯	胺
A-30			
A-31			
A-32			
A-33			
A-34			
A-35			
A-36			
A-37			

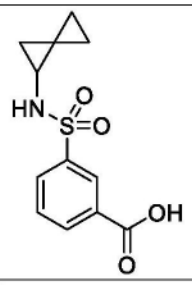
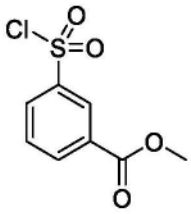
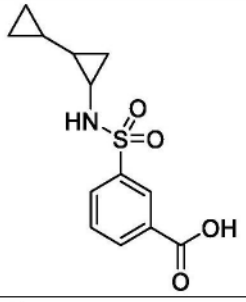
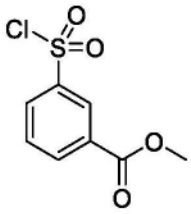
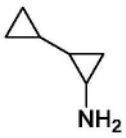
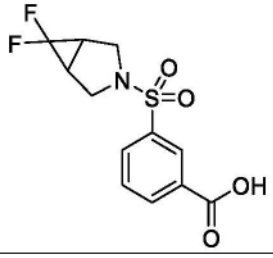
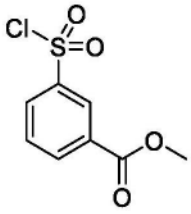
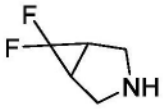
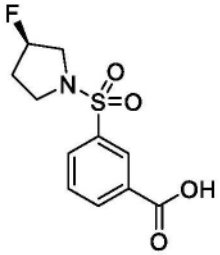
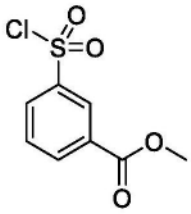
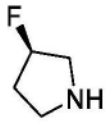
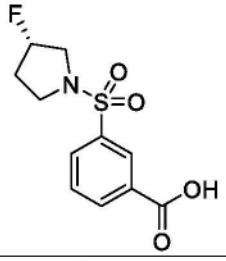
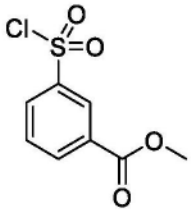
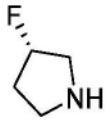
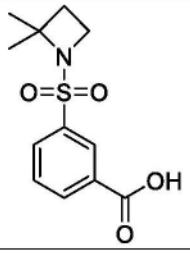
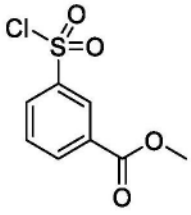
[0556]

4	结构	磺酰氯	胺
A-38			
A-39			
A-40			
A-41			
A-42			
A-43			
A-44			

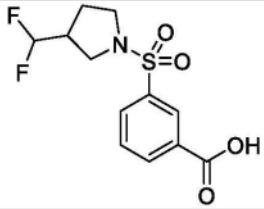
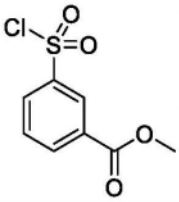
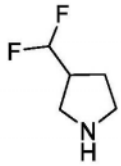
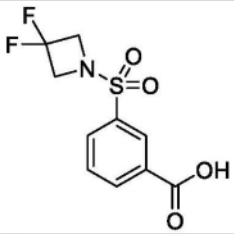
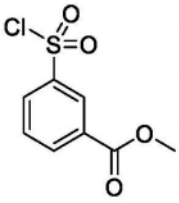
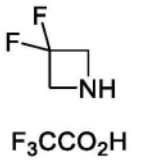
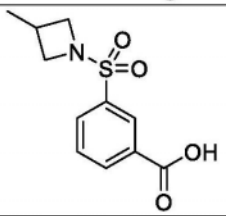
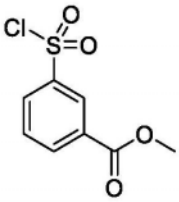
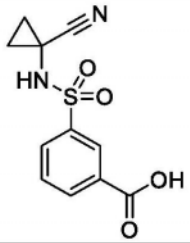
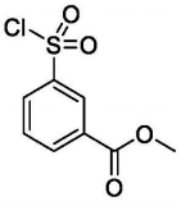
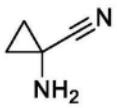
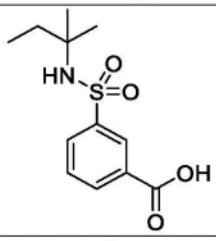
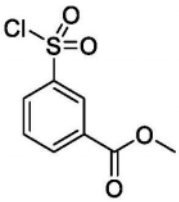
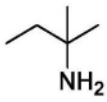
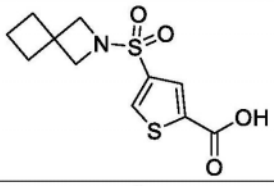
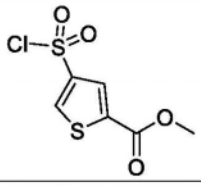
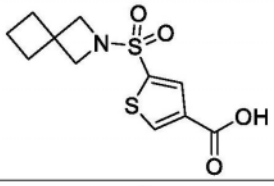
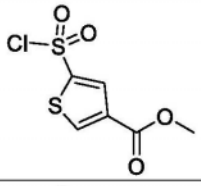
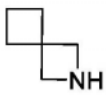
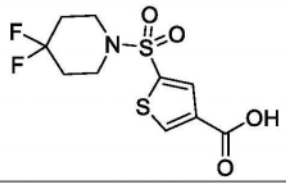
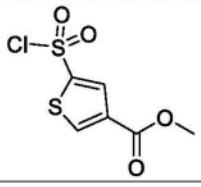
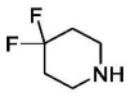
[0557]

4	结构	磺酰氯	胺
A-45			
A-46			
A-47			
A-48			
A-49			
A-50			
A-55			

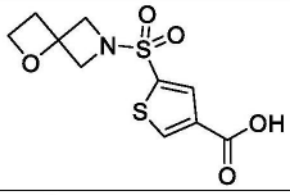
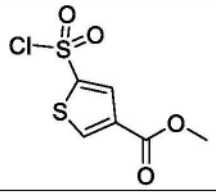
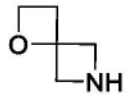
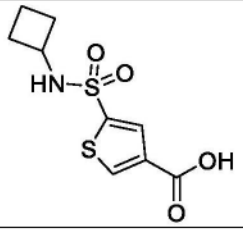
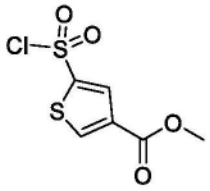
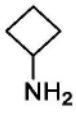
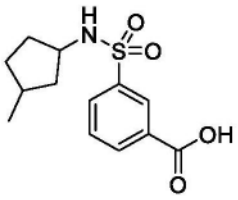
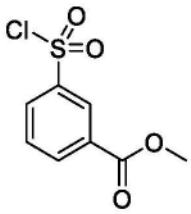
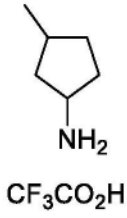
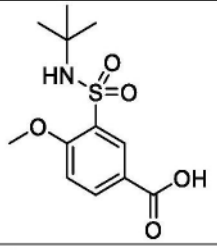
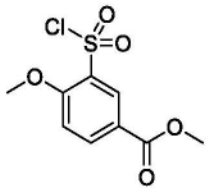
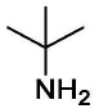
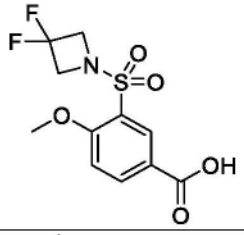
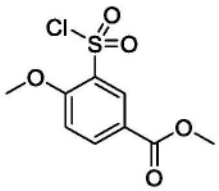
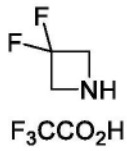
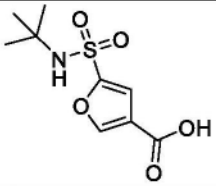
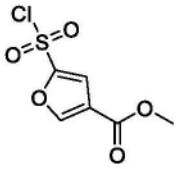
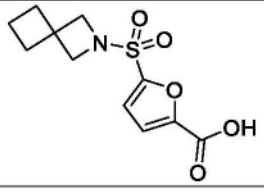
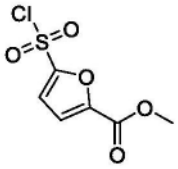
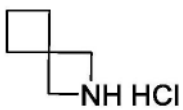
[0558]

4	结构	磺酰氯	胺
A-56			
A-57			
A-58			
(R)-A-59			
(S)-A-59			
A-60			

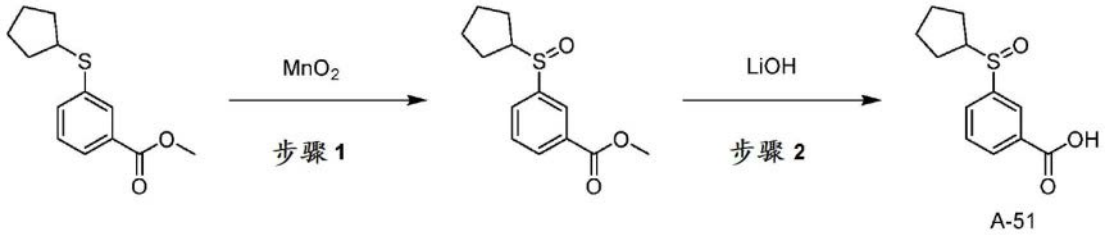
[0559]

4	结构	磺酰氯	胺
A-61			
A-62			
A-63			
A-64			
A-65			
A-66			
A-67			
A-68			

[0560]

4	结构	磺酰氯	胺
A-69			
A-70			
A-71			
A-73			
A-74			
A-80			
A-81			

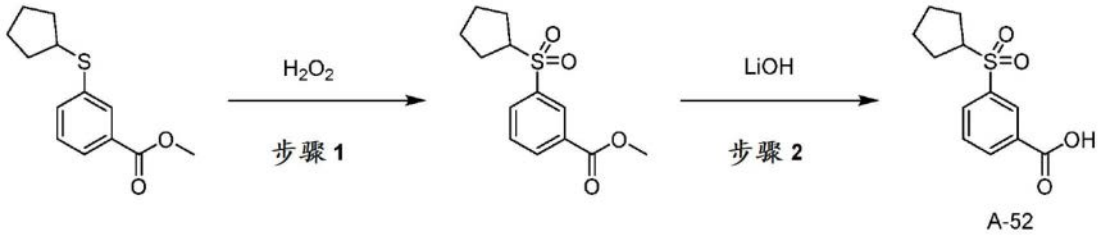
[0561] 合成3-(环戊基亚磺酰基)苯甲酸(A-51)

[0562] 

[0563] 步骤1.将3-环戊基硫基苯甲酸甲酯(0.50g,2.1mmol)、CH_2Cl_2(25mL)、和MnO_2(0.37g,4.2mmol)的混合物在20℃下搅拌16h。用EtOAc(100mL x 3)萃取混合物,并将萃取物合并,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。残余物通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/石油醚)纯化,得到3-环戊基亚磺酰基苯甲酸甲酯(0.52g)。

[0564] 步骤2.将3-环戊基亚磺酰基苯甲酸甲酯(0.50g,2.0mmol)、THF(10mL)、H_2O(10mL)、和LiOH(95mg,4.0mmol)的混合物在25℃下搅拌2h,然后浓缩。用2M HCl将pH调整至pH 3,并用EtOAc(50mL x 3)萃取混合物。将合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到3-环戊基亚磺酰基苯甲酸(A-51,83mg)。

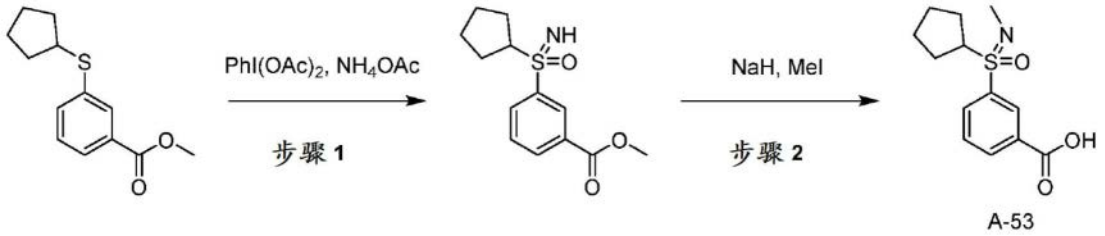
[0565] 合成3-(环戊基磺酰基)苯甲酸(A-52)

[0566] 

[0567] 步骤1.向3-环戊基硫基苯甲酸甲酯(0.50g,2.1mmol)于HOAc(3.0mL)中的混合物中添加H_2O_2(30%,1.2mL,13mmol)。将混合物在80℃下搅拌12h,添加H_2O(20mL),并用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物。将萃取物合并,用饱和Na_2CO_3(20mL x 3)、和Na_2SO_3水溶液(20mL x 3)、和盐水(30mL)洗涤。萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到3-环戊基磺酰基苯甲酸甲酯(260mg)。

[0568] 步骤2.将3-环戊基磺酰基苯甲酸甲酯(0.28g,1.0mmol)、THF(5.0mL)、H_2O(5mL)、和LiOH(50mg,2.1mmol)的混合物在25℃下搅拌2h。反应混合物用MTBE(10mL x 2)萃取。水相的pH用HCl调整至3,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将萃取物合并,用20mL盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到3-环戊基磺酰基苯甲酸(0.29g)。

[0569] 合成3-(N-甲基环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酸(A-53)

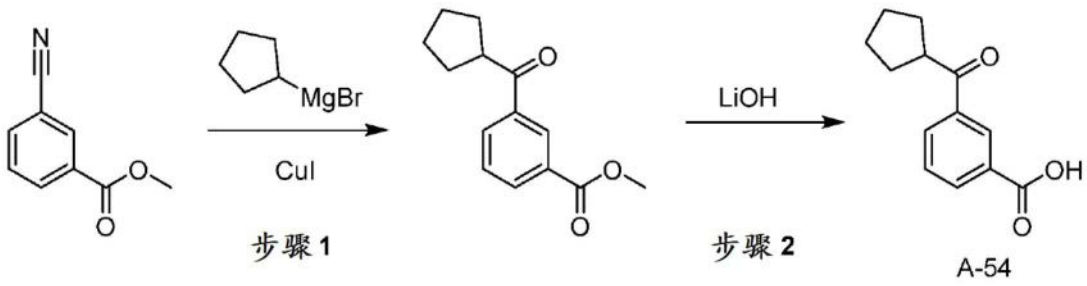
[0570] 

[0571] 步骤1.向3-环戊基硫基苯甲酸甲酯(0.85g,3.6mmol)、EtOH(2mL)、和$PhI(OAc)_2$(3.5g,11mmol)的混合物中添加NH_4OAc(1.1g,14mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h,浓缩,与H_2O(30mL)合并,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/石油醚)纯化,得到3-(环戊基磺酰亚胺基)苯

甲酸甲酯(0.50g)。

[0572] 步骤2.向3-(环戊基磺酰亚胺基)苯甲酸甲酯(0.25g,0.94mmol)和DMF(2mL)的0℃混合物添加NaH(矿物油中的60%,45mg,1.1)。将混合物在0℃下搅拌0.5h,并添加MeI(64μL,1.0mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入H_2O(30mL)中,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到3-(S-环戊基-N-甲基-磺酰亚胺基)苯甲酸(A-53,0.25g)。

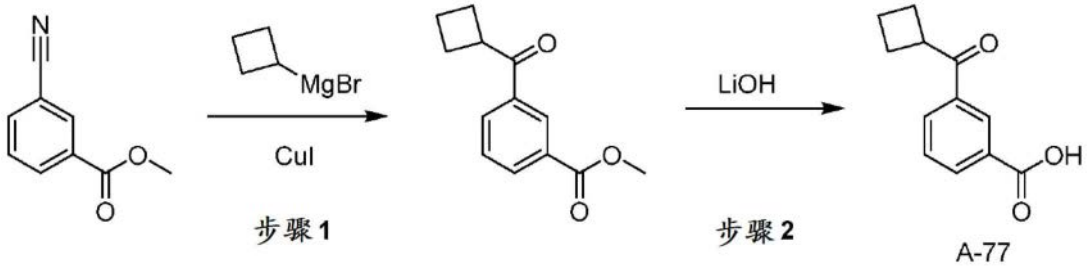
[0573] 合成3-(环戊烷羰基)苯甲酸(A-54)

[0574] 

[0575] 步骤1.向3-氰基苯甲酸甲酯(1.0g,6.2mmol)、CuI(0.37g,1.9mmol)、和THF(30mL)的-50℃混合物中缓慢添加环戊基溴化镁(THF中的1M,24mL,24mmol)。将混合物在-50℃下搅拌5h,然后在20℃下搅拌1h,并在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(10mL)。添加EtOAc(20mL),并分离各层。水性洗涤物用EtOAc(10mL)萃取,并将萃取物合并,用盐水(15mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-20% EtOAc/石油醚)纯化,得到3-(环戊烷羰基)苯甲酸甲酯(0.22g)。

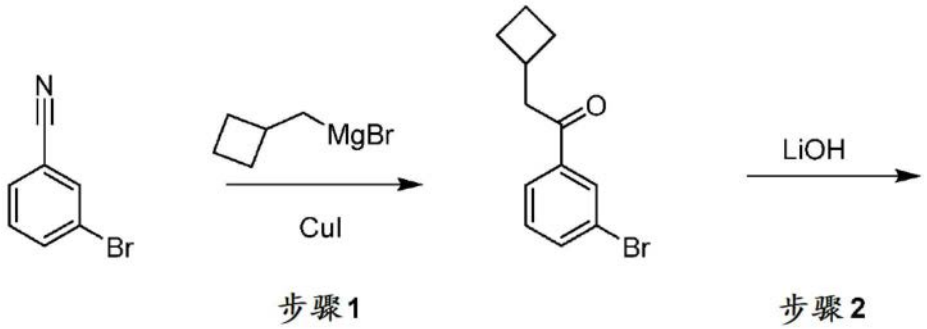
[0576] 步骤2.将3-(环戊烷羰基)苯甲酸甲酯(0.22g,0.95mmol)、LiOH(0.11g,4.7mmol)、THF(0.9mL)、H_2O(0.3mL)的经脱气混合物在25℃下搅拌4h。将混合物浓缩,与H_2O(10mL)合并,并用MTBE(2mL)萃取。用2N HCl将水相的pH调整至2与3之间。过滤所得沉淀物并在真空下干燥,得到3-(环戊烷羰基)苯甲酸(A-54,120mg)。

[0577] 合成3-(环丁烷羰基)苯甲酸(A-77)

[0578] 

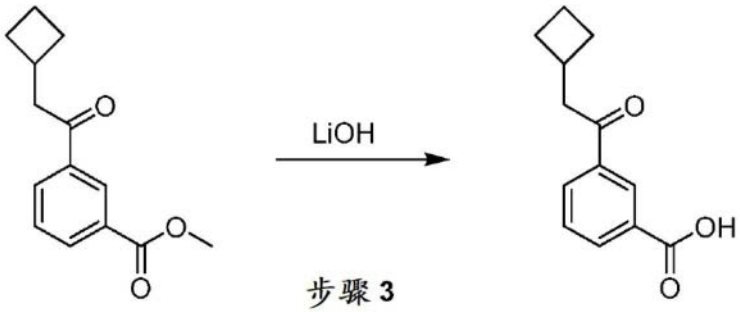
[0579] 3-(环丁烷羰基)苯甲酸以与A-54相同的方式,从3-氰基苯甲酸甲酯和环丁烷溴化镁制备。

[0580] 合成3-(2-环丁基乙酰基)苯甲酸(A-75)



步骤1 步骤2

[0581]



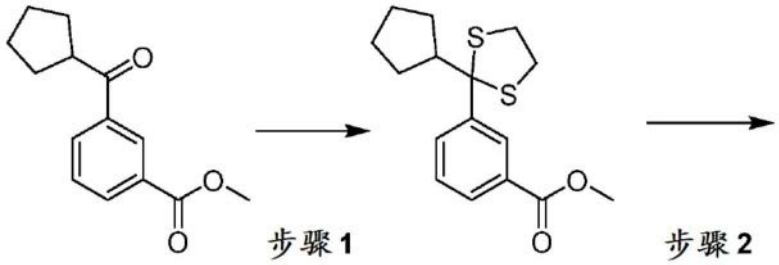
步骤3 A-75

[0582] 步骤1.在-50℃下,向3-溴苯甲腈(2.0g,11mmol)和THF(10mL)的混合物中添加CuI(2.1g,11mmol)和溴(环丁基甲基)镁(1M,13.2mL)。混合物在-50℃下搅拌5h,然后在20℃下搅拌1h。将混合物倒入H_2O(20mL)中,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经$Na2_SO_4$干燥,浓缩,通过硅胶色谱法(0-20%EtOAC/PE)纯化,得到1-(3-溴苯基)-2-环丁基乙-1-酮(1.3g)。

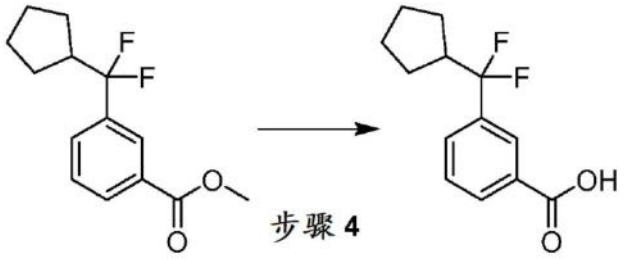
[0583] 步骤2.在CO(50psi)下,将1-(3-溴苯基)-2-环丁基乙-1-酮(1.1g,4.4mmol)、MeOH(4mL)、DMF(16mL)、Et_3N(1.8mL,13mmol)、3-二苯基磷烷基丙基-(二苯基)磷烷(0.36g,0.87mmol)、和$Pd(OAc)_2$(0.20g,0.87mmol)的混合物在90℃下搅拌12h。将混合物倒入水(30mL)中,用EtOAc(2x 30mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-20% EtOAc/PE)纯化,得到3-(2-环丁基乙酰基)苯甲酸甲酯(0.80g)。

[0584] 步骤3.将3-(2-环丁基乙酰基)苯甲酸甲酯(0.50g,2.2mmol)、THF(0.6mL)、H_2O(0.2mL)、和LiOH(0.16g,6.7mmol)的混合物在20℃下搅拌2h。将混合物浓缩以去除THF,并添加HCl(0.5M,5mL)。将混合物用EtOAc(2x 30mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-(2-环丁基乙酰基)苯甲酸(0.36g,46%纯度)。

[0585] 合成3-(环戊基二氟甲基)苯甲酸酯(A-76)



[0586]



A-76

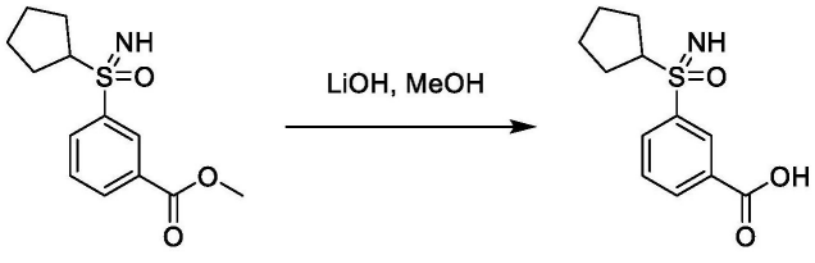
[0587] 步骤1.向3-(环戊烷羰基)苯甲酸甲酯(0.16mg,0.69mmol)和CH_2Cl_2(1mL)的混合物中添加$BF_3 \cdot Et_2O$(0.64mL,5.2mmol)和乙烷-1,2-二硫醇(0.10mL,1.2mmol)。将混合物在20℃下搅拌18h,倒入水(20mL)中,并用CH_2Cl_2(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,通过制备型TLC(10% EtOAc/PE)纯化,得到3-(2-环戊基-1,3-二硫戊环-2-基)苯甲酸甲酯(0.20g)。

[0588] 步骤2.在-70℃下,向3-(2-环戊基-1,3-二硫戊环-2-基)苯甲酸甲酯(0.20g,0.65mmol)和CH_2Cl_2(10mL)的混合物中添加NIS(0.29g,1.3mmol)和吡啶氢氟化物(0.33mL,2.6mmol)。混合物在-70℃下搅拌0.5h,倒入H_2O(10mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型TLC(10% EtOAc/PE)纯化,得到3-[环戊基(二氟)甲基]苯甲酸甲酯(80mg)。

[0589] 步骤3.将3-[环戊基(二氟)甲基]苯甲酸甲酯(80mg,0.32mmol)、THF(3mL)、H_2O(1mL)、和LiOH(23mg,0.94mmol)的混合物在20℃下搅拌2h。将混合物浓缩,与HCl(0.5M,5mL)合并,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到3-[环戊基(二氟)甲基]苯甲酸(A-76,91mg)。

[0590] 合成3-(环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酸(A-72)

[0591]

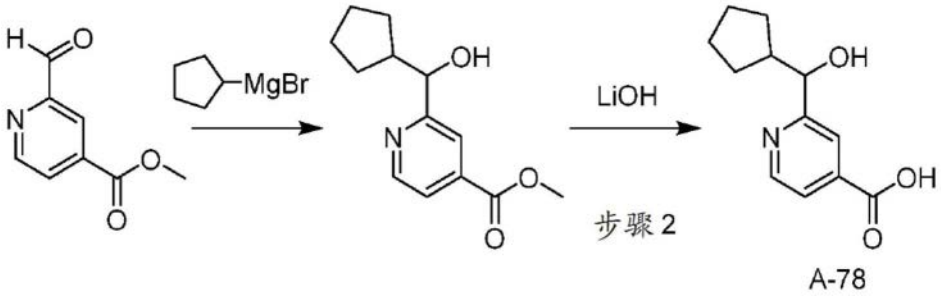


A-72

[0592] 将3-(环戊基磺酰亚胺基)苯甲酸甲酯(0.80g,3.0mmol)、THF(18mL)、H_2O(6mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(0.38g,9.0mmol)的混合物在25℃下搅拌12h,然后倒入水(20mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。有机相用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-(环戊烷磺酰亚胺基)苯甲酸(A-72,0.3g)。^1H NMR(DMSO-d^6,400MHz)δppm 13.72-13.06(m,1H),8.40-8.38(s,

1H),8.20-8.17(m,1H),8.13-8.09(m,1H),7.76-7.72(m,1H),3.68-3.60(m,1H),1.91-1.70(m,4H),1.62-1.47(m,4H)。

[0593] 合成2-(环戊基(羟基)甲基)异烟酸(A-78)

[0594] 

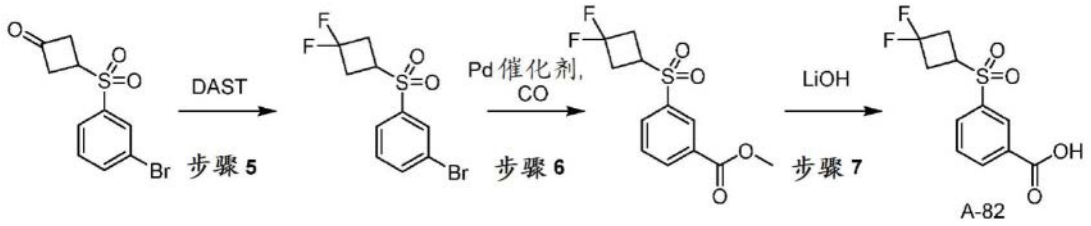
A-78

[0595] 步骤1.在15min内,向2-甲酰基异烟酸甲酯(1.0g,6.0mmol)和THF(25mL)的-60℃混合物中添加环戊基溴化镁(1M,7.3mL)。所得混合物在-60℃下搅拌1.75h,倒入水(50mL)中,并用EtOAc(2x50mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到2-(环戊基(羟基)甲基)异烟酸甲酯(0.20g)。

[0596] 步骤2.将2-(环戊基(羟基)甲基)异烟酸甲酯(0.18g,0.77mmol)、THF(2mL)、和H_2O(1mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(96mg,2.0mmol)的混合物在25℃下搅拌2h,倒入水(30mL)中,并用MTBE(2x 20mL)萃取。将水层收集,并通过小心添加2N HCl,将pH调整至5。将混合物浓缩,得到2-(环戊基(羟基)甲基)异烟酸(A-78)。

[0597] 合成3-((3,3-二氟环丁基)磺酰基)苯甲酸(A-82)

[0598] 



A-82

[0599] 步骤1.将3-溴苯硫醇(3.4mL,33mmol)、4-溴丁-1-烯(4.4mL,43mmol)、DMF(50mL)、和K_2CO_3(6.8g,49mmol)的混合物在60℃下搅拌4h,与1M $Na_2S_2O_3$水溶液和饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)合并,并用CH_2Cl_2(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到1-溴-3-丁-3-烯基硫基-苯(6.50g)。

[0600] 步骤2.向1-溴-3-丁-3-烯基硫基-苯(6.5g,27mmol)和CH_2Cl_2(50mL)的混合物中添加mCPBA(27g,0.13mol,85%纯度)。将混合物在20℃下搅拌12h,与1M $Na_2S_2O_3$水溶液和饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)合并,用CH_2Cl_2(2x 30mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到2-[2-(3-溴苯基)磺酰基乙基]环氧乙烷(5.1g)。

[0601] 步骤3.在-70℃下,向2-[2-(3-溴苯基)磺酰基乙基]环氧乙烷(5.1g,18mmol)和THF(50mL)的混合物中添加MeMgBr(3M,23mL,69mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到3-(3-溴苯基)磺酰基环丁醇(4.3g)。

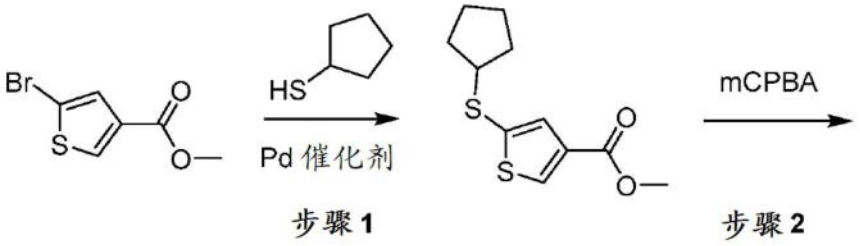
[0602] 步骤4.在40℃下,向3-(3-溴苯基)磺酰基环丁醇(1.00g,3.4mmol)、H_2O(10mL)、MeCN(5mL)、和CH_2Cl_2(5mL)的混合物中添加$RuCl_3 \cdot H_2O$(8mg,34μmol)和$NaIO_4$(3.7g,17mmol)。将混合物在40℃下搅拌12h,添加冷水(30mL),并且混合物用CH_2Cl_2(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到3-(3-溴苯基)磺酰基环丁酮(0.64g)。

[0603] 步骤5.在-70℃下,在0.5h内,向3-(3-溴苯基)磺酰基环丁酮(0.64g,2.2mmol)和CH_2Cl_2(6mL)的混合物中添加DAST(0.88mL,6.6mmol)。将混合物搅拌1h,然后允许升温20℃并搅拌16h。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)中,并用CH_2Cl_2(2x 10mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到1-溴-3-(3,3-二氟环丁基)磺酰基苯(0.60g)。

[0604] 步骤6.使CO气体鼓泡通过1-溴-3-(3,3-二氟环丁基)磺酰基苯(0.55g,1.8mmol)、Et_3N(0.49mL,3.5mmol)、DMF(6mL)、MeOH(3mL)、双(二苯基膦基)丙烷(73mg,0.18mmol)、和$Pd(OAc)_2$(40mg,0.18mmol)的搅拌混合物5分钟,然后在15psi的CO气氛下,在80℃下将混合物加热12h。将混合物倒入水(30mL)中,用EtOAc(2x 30mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到3-(3,3-二氟环丁基)磺酰基苯甲酸甲酯(0.44g)。

[0605] 步骤7.将3-(3,3-二氟环丁基)磺酰基苯甲酸甲酯(0.44g,1.5mmol)、THF(5mL)、H_2O(1.5mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(0.25g,6.1mmol)的混合物在40℃下搅拌2h,浓缩,与H_2O(30mL)合并,添加2N HCl直到pH在3与4之间为止,并且所得混合物用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-((3,3-二氟环丁基)磺酰基)苯甲酸(A-82,0.33g)。

[0606] 合成5-(环戊基磺酰基)噻吩-3-甲酸(A-83)



[0607]

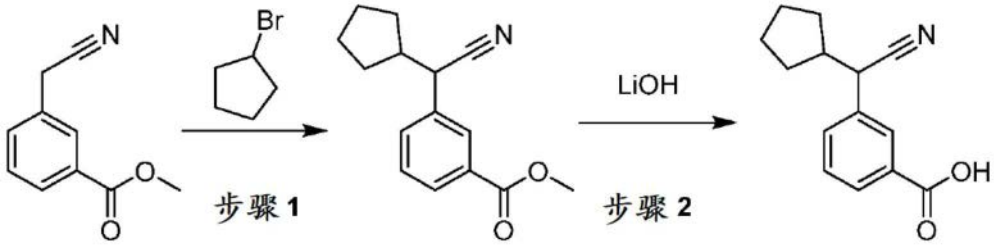


[0608] 步骤1.将5-溴噻吩-3-甲酸甲酯(1.0g,4.5mmol)、1,4-二噁烷(25mL)、iPr_2NEt(2.0mL,11mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.41g,0.45mmol)、环戊硫醇(0.73mL,6.8mmol)、和Xantphos(0.26g,0.45mmol)的混合物在110℃下搅拌12h。将混合物倒入H_2O(20mL)中,用EtOAc(2x 10mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-50% EtOAc/PE)纯化,得到5-环戊基硫基噻吩-3-甲酸甲酯(1.0g)。

[0609] 步骤2.向5-环戊基硫基噻吩-3-甲酸甲酯(0.70g,2.9mmol)和CH_2Cl_2(20mL)的混合物中添加mCPBA(2.4g,12mmol,85%纯度)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入饱和Na_2SO_3(10mL)中,并用EtOAc(2x 5mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-50% EtOAc/PE)纯化,得到5-环戊基磺酰基噻吩-3-甲酸甲酯(0.70g)。

[0610] 步骤3.将5-环戊基磺酰基噻吩-3-甲酸甲酯(0.71g,2.6mmol)、THF(9mL)、H_2O(3mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(0.32g,7.7mmol)的混合物在20℃下搅拌12h,倒入H_2O(10mL)中,并用HCl(2N),将pH调整至3-4。所得混合物用EtOAc(2x 5mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-50%EtOAc/PE)纯化,得到5-(环戊基磺酰基)噻吩-3-甲酸(A-83,0.40g)。

[0611] 合成3-(氰基(环戊基)甲基)苯甲酸(A-85)

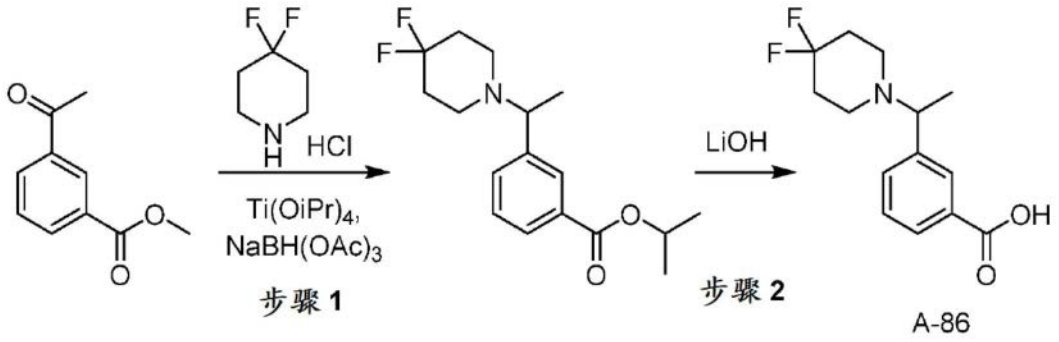
[0612] 

A-85

[0613] 步骤1.在0℃下,向3-(氰基甲基)苯甲酸甲酯(0.10g,0.58mmol)和DMF(2mL)的混合物中添加NaH(27mg,0.69mmol,285uL,60%纯度,1.2eq)。搅拌0.5h后,在0℃下滴加溴环戊烷(0.12mL,1.1mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌2h,并在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(2mL)和H_2O(10mL)。用EtOAc(10mL x 3)萃取混合物,并且合并的萃取物用盐水(10mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,通过硅胶色谱法(0-15% EtOAc/PE)纯化,得到3-(氰基(环戊基)甲基)苯甲酸甲酯(0.10g)。

[0614] 步骤2.将3-(氰基(环戊基)甲基)苯甲酸甲酯(0.10g,0.41mmol)、THF(3mL)、H_2O(3mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(35mg,0.82mmol)的混合物在20℃下搅拌4h,浓缩,并通过滴加2M HCl,将pH调整至4。用EtOAc(20mL x 3)萃取混合物,并且合并的萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到3-(氰基(环戊基)甲基)苯甲酸(A-85,0.11g)。

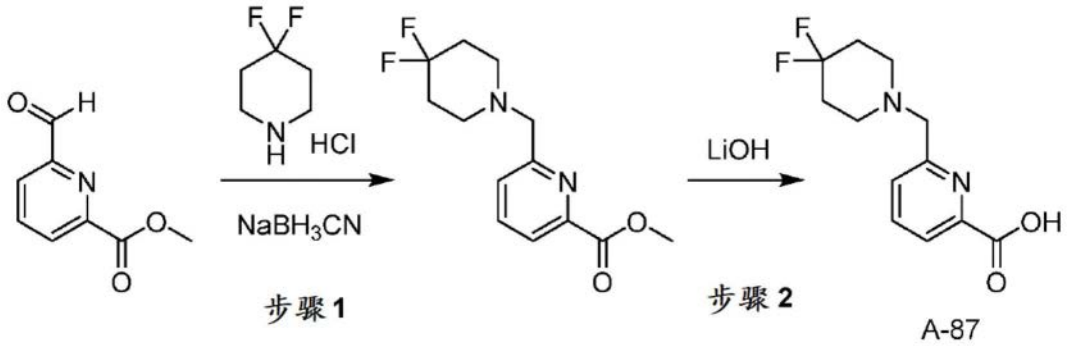
[0615] 合成3-(1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)苯甲酸(A-86)

[0616] 

[0617] 步骤1.然后,将3-乙酰基苯甲酸甲酯(1.0g,5.6mmol)和4,4-二氟哌啶盐酸盐(0.88g,5.6mmol)、1,2-二氯乙烷(20mL)、$Ti(OiPr)_4$(6.6mL,23mmol)的混合物在80℃下搅拌12h。添加$NaBH(OAc)_3$(3.6g,17mmol),并且混合物在80℃下搅拌2h,倒入水(20mL)中,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-[1-(4,4-二氟-1-哌啶基)乙基]苯甲酸异丙酯(1.5g)。

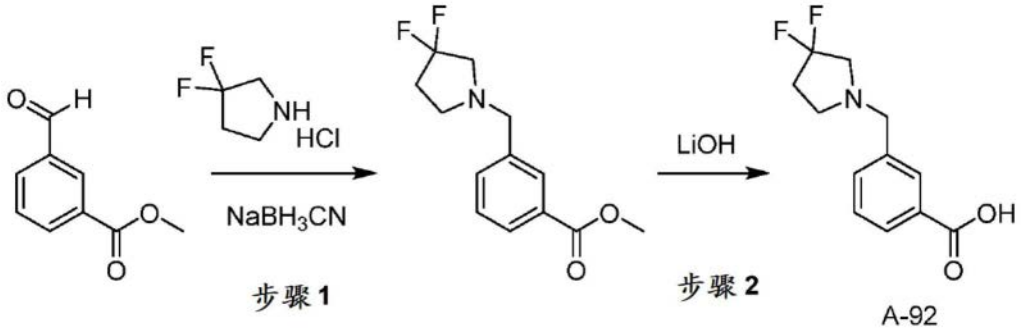
[0618] 步骤2.将3-[1-(4,4-二氟-1-哌啶基)乙基]苯甲酸异丙酯(1.4g,4.6mmol)于THF(14mL)、MeOH(3.3mL)、和H_2O(3.3mL)、和LiOH(0.33g,14mmol)中的混合物在25℃下搅拌2h。将混合物浓缩,与H_2O(28mL)合并,并用EtOAc(2x 28mL)洗涤。水溶液用2M HCl处理直到pH为2为止,并将所得混合物浓缩,得到3-[1-(4,4-二氟-1-哌啶基)乙基]苯甲酸(A-86,0.91g)。

[0619] 合成6-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡啶甲酸(A-87)

[0620] 

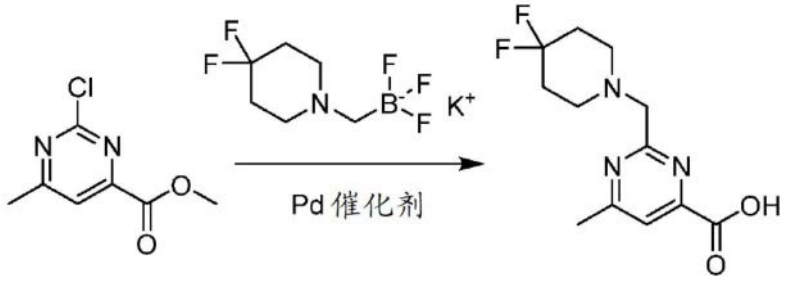
[0621] 步骤1.向6-甲酰基吡啶-2-甲酸甲酯(0.50g,3.0mmol)和4,4-二氟哌啶(477mg,3.0mmol,1.0eq,HCl)于MeOH(10mL)中的混合物中添加HOAc(545mg,9.1mmol,519uL,3.0eq)、NaOAc(745mg,9.1mmol,3.0eq),然后在25℃下搅拌1小时。然后添加NaBH3CN(761mg,12.1mmol,4.0eq),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应物倒入水(10mL)中,并且所得混合物用EtOAc(2x 10mL)萃取。有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na2SO4干燥,真空浓缩,得到呈黄色固体的化合物6-[(4,4-二氟-1-哌啶基)甲基]吡啶-2-甲酸甲酯(500mg,粗制)。

[0622] 合成3-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)苯甲酸(A-92)

[0623] 

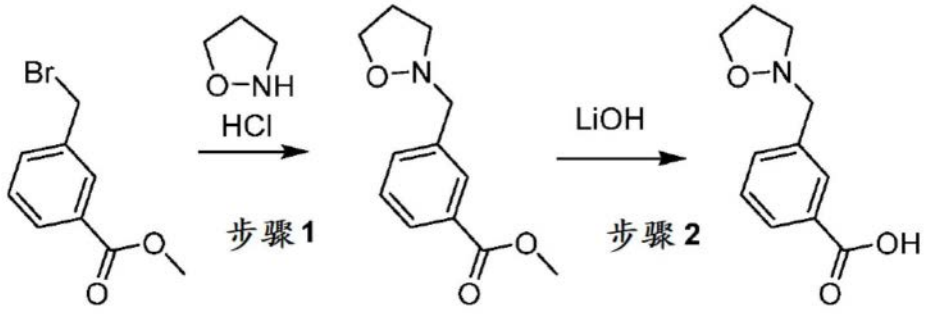
[0624] 3-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)苯甲酸(A-92)以对于A-87的合成所描述的方式,从3-甲酰基苯甲酸甲酯制备。

[0625] 合成2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸(A-88)

[0626] 

[0627] ((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)三氟硼酸钾(CAS:1708960-44-4,1.1g,4.6mmol)、2-氯-6-甲基-嘧啶-4-甲酸甲酯(0.28g,1.5mmol)、H_2O(2mL)、THF(8mL)、Cs_2CO_3(1.5g,4.6mmol)、和Xphos Pd G4(65mg,76μmol)的混合物。混合物在80℃下搅拌12h,用水(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL×3)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,H_2O[甲酸]中的1-10% MeCN)纯化,得到2-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-6-甲基嘧啶-4-甲酸(A-88,50mg)。

[0628] 合成3-(异噁唑烷-2-基甲基)苯甲酸(A-89)

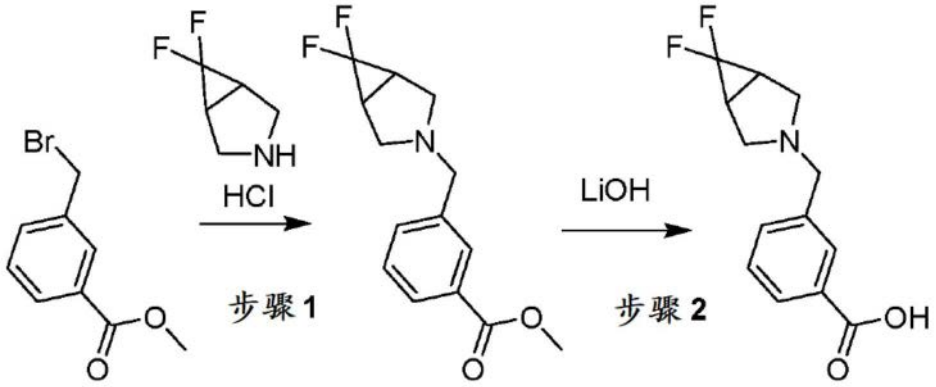
[0629] 

[0630] 步骤1.将3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.30g,1.3mmol)、DMF(3mL)、异噁唑烷盐酸盐(0.14g,1.3)、和iPr_2NEt(0.68mL,3.9mmol)的混合物在60℃下搅拌12h。将混合物与0℃H_2O(10mL)合并,并用EtOAc(10mL x 2)萃取。合并的萃取物用H_2O(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE)纯化,得到3-(异噁唑烷-2-基甲基)苯甲酸甲酯(0.17g)。

[0631] 步骤2.将3-(异噁唑烷-3-基甲基)苯甲酸甲酯(0.17g,0.77mmol)、1,4-二噁烷(1.5mL)、H_2O(0.5mL)和$LiOH \cdot H_2O$(32mg,0.77mmol)的混合物在20℃下搅拌12h,并且H_2O

(5mL)和MTBE(10mL)。收集水相,并通过添加HCl(2N),将pH调整至6.0。将水相浓缩,得到3-(异噁唑烷-3-基甲基)苯甲酸(A-89,0.17g,粗制)。

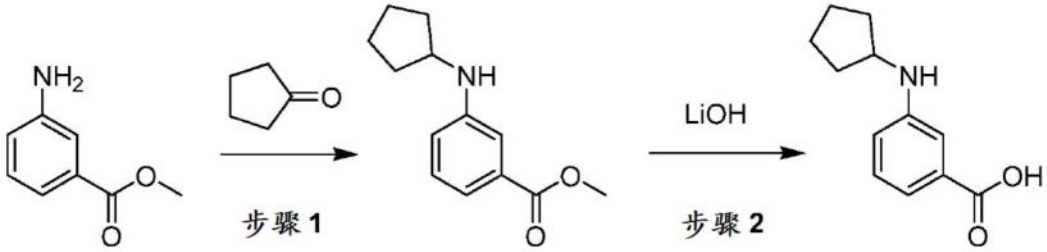
[0632] 合成3-((6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯甲酸(A-96)

[0633] 

A-96

[0634] 合成3-((6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)甲基)苯甲酸(A-96)通过用6,6-二氟-3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐代替异噁唑烷盐酸盐,以与A-89相同的方式来制备。

[0635] 合成3-(环戊基氨基)苯甲酸(A-90)

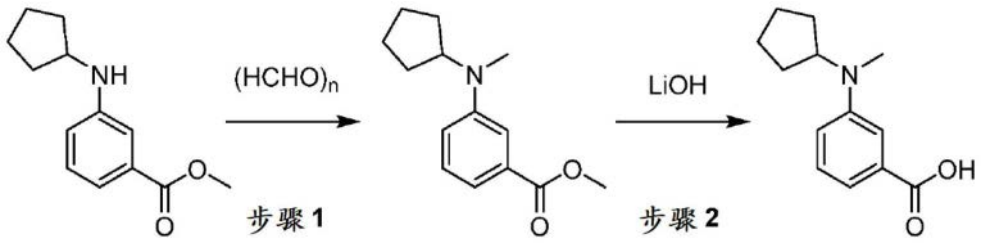
[0636] 

A-90

[0637] 步骤1.将3-氨基苯甲酸甲酯(1.0g,6.6mmol)、环戊酮(2.9mL,33mmol)、MeOH(10mL)、和HOAc(0.38mL,6.6mmol)的混合物搅拌3小时,并逐份添加$NaBH_3CN$(0.62g,9.9mmol)。将所得混合物搅拌11h,倒入水(50mL)中,并用EtOAc(2x 25mL)萃取。萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-50%EtOAc/PE)纯化,得到呈白色固体的3-(环戊基氨基)苯甲酸甲酯(1.33g,91.68%产率)。

[0638] 步骤2.将3-(环戊基氨基)苯甲酸甲酯(0.10g,0.46mmol)、THF(0.9mL)、H_2O(0.3mL)、和LiOH•H_2O(96mg,2.3mmol)的混合物在60℃下搅拌6h,倒入H_2O(10mL)中,并用HCl(2N),将pH调整至5-6。所得混合物用EtOAc(2x 5mL)萃取,萃取物用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-(环戊基氨基)苯甲酸(A-90,53mg)。

[0639] 合成3-(环戊基(甲基)氨基)苯甲酸(A-91)

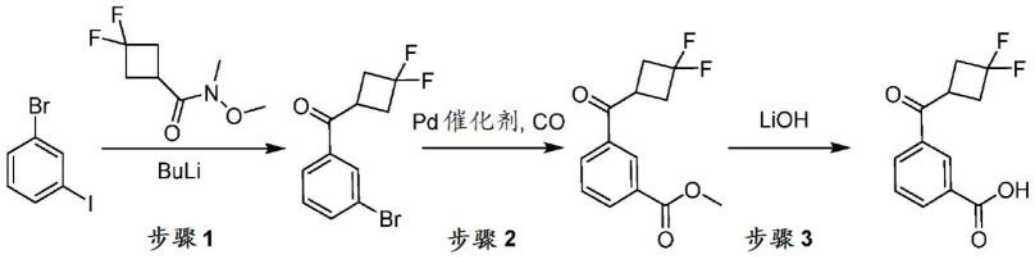
[0640] 

[0641] 步骤1.在20℃下,向3-(环戊基氨基)苯甲酸甲酯(0.50g,2.0mmol)、多聚甲醛

(0.41mg,5mmol)、和二氯乙烷(5mL)的混合物中滴加HOAc(0.16mL,3.0mmol)。搅拌1h后,添加$NaBH(OAc)_3$(0.97g,5mmol),并将混合物在60℃下搅拌11h。将反应物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(2x 15mL)萃取所得混合物。有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-50% EtOAc/PE)纯化,得到3-[环戊基(甲基)氨基]苯甲酸甲酯(0.42g)。

[0642] 步骤2.将3-[环戊基(甲基)氨基]苯甲酸甲酯(0.23g,0.98mmol)、THF(3mL)、和H_2O(1mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(0.12g,3.0mmol)的混合物在60℃下搅拌2h。将混合物倒入水(10mL)中,用HCl(2N),将pH调整至3-4,并用EtOAc(2x 5mL)萃取。萃取物用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-(环戊基(甲基)氨基)苯甲酸(A-91,0.30g)。

[0643] 合成3-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)苯甲酸(A-93)

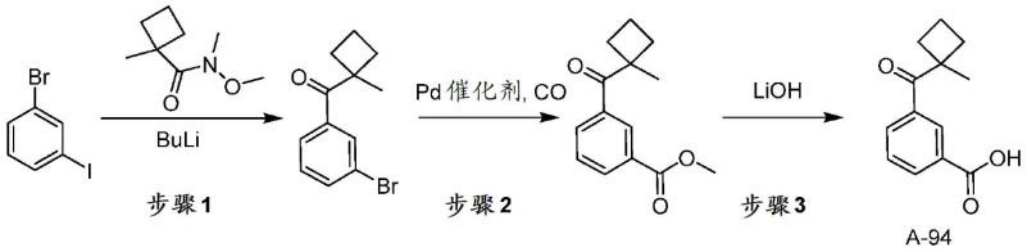
[0644] 

[0645] 步骤1.向1-溴-3-碘-苯(1.3mL,10mmol)和THF(20mL)的-70℃混合物中滴加BuLi(1M,10mL)。将混合物搅拌30min.并在-70℃下,滴加THF(10mL)中的3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丁烷甲酰胺(1.5g,8.4mmol)。所得混合物在20℃下搅拌1.5h,倒入饱和NH_4Cl水溶液(10mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/PE)纯化,得到(3-溴苯基)-(3,3-二氟环丁基)甲酮(1.1g)。

[0646] 步骤2.在CO(50psi)下,将(3-溴苯基)-(3,3-二氟环丁基)甲酮(1.0g,3.6mmol)、MeOH(5mL)、DMF(10mL)、Et_3N(1.5mL,11mmol)、3-二苯基磷烷基丙基(二苯基)磷烷(0.30g,0.73mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.16g,0.73mmol)的混合物在80℃下搅拌12h。将混合物浓缩,倒入H_2O(10mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型TLC(10% EtOAc/PE)纯化,得到3-(3,3-二氟环丁烷羰基)苯甲酸甲酯(0.80g)。

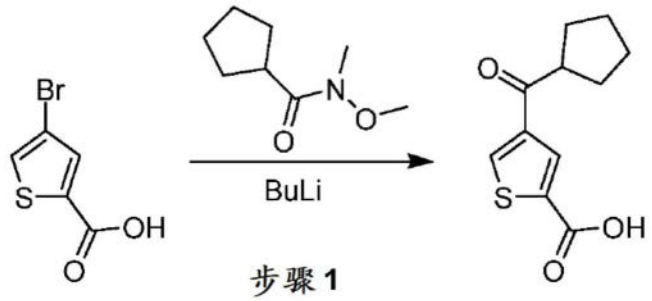
[0647] 步骤3.3-(3,3-二氟环丁烷羰基)苯甲酸甲酯(0.80g,3.2mmol)、THF(0.6mL)、H_2O(0.2mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(226mg,9.4mmol,3.0eq)的混合物。将混合物在20℃下搅拌2h,浓缩,并添加HCl(0.5M,5mL)。混合物用EtOAc(10mL)萃取,并将萃取物浓缩,得到3-(3,3-二氟环丁烷-1-羰基)苯甲酸(A-93,0.50g)。

[0648] 合成3-(1-甲基环丁烷-1-羰基)苯甲酸(A-94)

[0649] 

[0650] 3-(1-甲基环丁烷-1-羰基)苯甲酸(A-94)以与A-93相同的方式来制备。

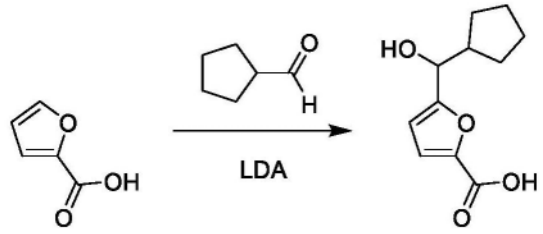
[0651] 合成4-(环戊烷羰基)噻吩-2-甲酸(A-98)

[0652] 

步骤1

[0653] 在-78℃下,在5min内,将nBuLi(2.5M,3.9mL,2.5eq)滴加至THF(15mL)中的4-溴噻吩-2-甲酸(0.80g,3.9mmol)。混合物搅拌25min,并在-78℃下添加N-甲氧基-N-甲基-环戊烷甲酰胺(0.91g,5.8mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌12h,在-78℃下,与饱和NH_4Cl(1mL)和H_2O(5mL)合并,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,H_2O[HCl]中的20-50% MeCN)纯化,得到4-(环戊烷羰基)噻吩-2-甲酸(A-98,10%)。

[0654] 合成5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-甲酸(A-99)

[0655] 

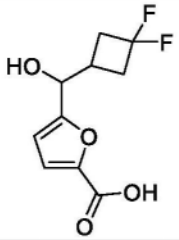
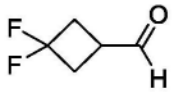
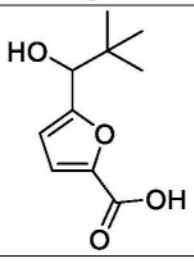
A-99

[0656] 在-70℃下,向呋喃-2-甲酸(2.0g,18mmol)和THF(20mL)的混合物中滴加LDA(2M,13mL)。将混合物搅拌0.5h,并在-70℃下,滴加THF(20mL)中的环戊烷甲醛(2.6g,27mmol)。所得混合物在20℃下搅拌1.5h,倒入饱和NH_4Cl(10mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。水相通过制备型HPLC(0.1% FA条件)纯化,得到5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-甲酸(A-99,0.38g)。

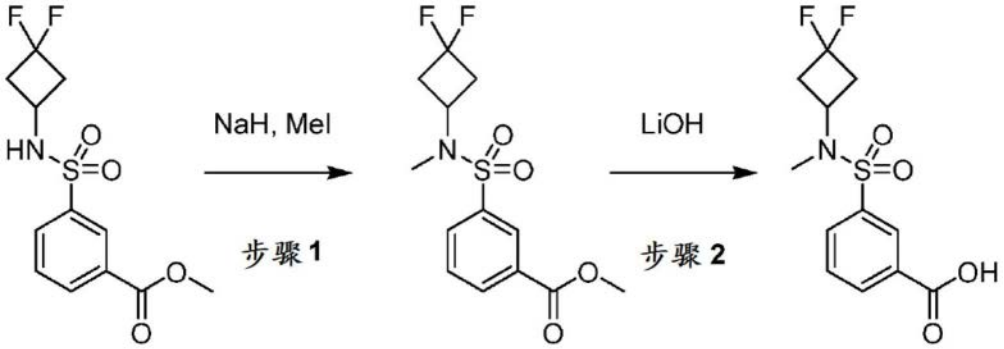
[0657] 表3.1中的化合物以对于合成A-99所描述的方式,从呋喃-2-甲酸和所指示醛来制备。

[0658] 表3.1.

[0659]

代码	化合物	醛
A-100		
A-101		新戊醛

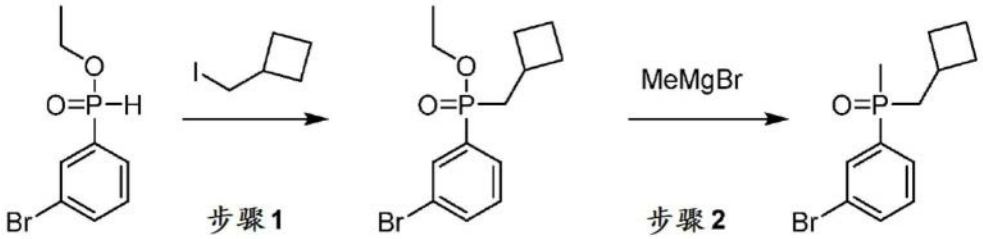
[0660] 合成3-(N-(3,3-二氟环丁基)-N-甲基氨磺酰基)苯甲酸(A-95)

[0661] 

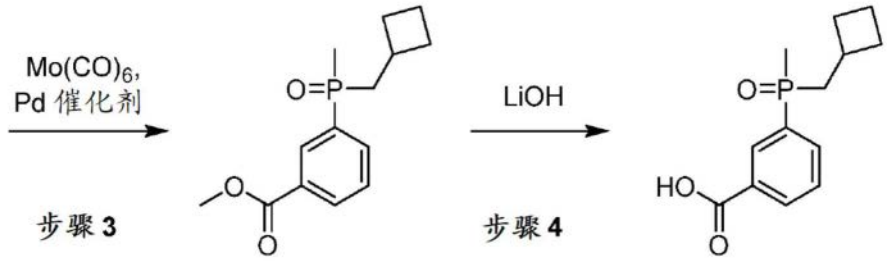
[0662] 步骤1.在0℃下,向3-[(3,3-二氟环丁基)氨磺酰基]苯甲酸甲酯(来自合成A-36的中间体,0.30和0.10g,0.98和0.33mmol)和DMF(4.0和1.3mL)的两种混合物中添加NaH(59和20mg,1.5和0.5mmol,60%纯度)。将混合物搅拌30min,添加MeI(73和24μL,1.2和0.4mmol),并且混合物在20℃下搅拌30min。将混合物合并,并倒入水(10mL)中,用EtOAc(10mL x 2)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(10-100%EtOAc/PE)纯化,得到3-[(3,3-二氟环丁基)-甲基-氨磺酰基]苯甲酸甲酯(0.28g)。

[0663] 步骤2.向3-[(3,3-二氟环丁基)-甲基-氨磺酰基]苯甲酸甲酯(0.23和0.050g,0.72和0.16mmol)、THF(1.8和0.4mL)、H_2O(0.6和0.13mL)的两种混合物中添加LiOH•H_2O(91和20mg,2.2和0.48mmol),在20℃下搅拌4h。将混合物合并,部分浓缩,并通过添加2N HCl,将pH调整至3。混合物用EtOAc(2x 10mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-(N-(3,3-二氟环丁基)-N-甲基氨磺酰基)苯甲酸(A-95,0.29g)。

[0664] 合成3-((环丁基甲基)(甲基)磷酰基)苯甲酸(A-97)



[0665]



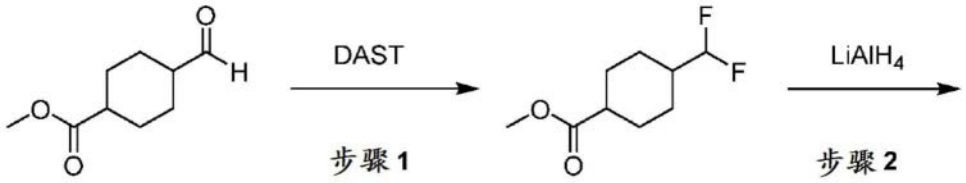
[0666] 步骤1.在0℃下,向1-溴-3-乙氧基膦酰基苯(1.8g,7.2mmol)和DMF(20mL)的混合物中添加NaH(0.87g,22mmol,60%纯度)。将混合物搅拌30min,并添加碘甲基环丁烷(1.6mL,14mmol)。将混合物在0-20℃下搅拌60min,倒入饱和NH_4Cl(20mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-50% EtOAc/PE)纯化,得到1-溴-3-[环丁基甲基(乙氧基)磷酰基]苯(0.85g)。

[0667] 步骤2.向1-溴-3-[环丁基甲基(乙氧基)磷酰基]苯(0.68g,2.1mmol)和THF(6mL)的0℃混合物中添加MeMgBr(3M,6.4mL),在20℃下搅拌4h,倒入饱和NH_4Cl(20mL)中,并用EtOAc(2x 15mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-50% EtOAc/PE)纯化,得到1-溴-3-[环丁基甲基(甲基)磷酰基]苯(0.56g)。

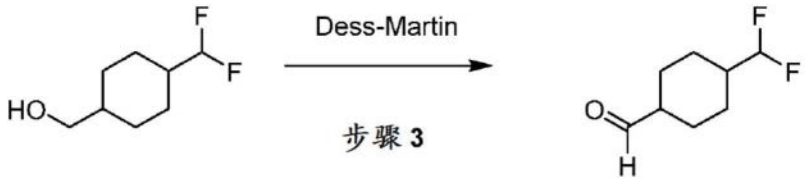
[0668] 步骤3.将1-溴-3-[环丁基甲基(甲基)磷酰基]苯(0.49g,1.7mmol)、MeOH(4mL)、1,4-二噁烷(4mL)、$Mo(CO)_6$(0.11g,0.43mmol)、K_3PO_4(0.36g,1.7mmol)、DMAP(0.10g,0.85mmol)、Xantphos(99mg,0.17mmol)、和$Pd(OAc)_2$(19mg,85μmol)的混合物在120℃下搅拌3h。将反应物倒入水(20mL)中,并用EtOAc(2x 15mL)萃取所得混合物。有机相用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-10% MeOH/CH_2Cl_2)纯化,得到3-[环丁基甲基(甲基)磷酰基]苯甲酸甲酯(0.34g)。

[0669] 步骤4.将3-[环丁基甲基(甲基)磷酰基]苯甲酸甲酯(0.32g,1.2mmol)、THF(3mL)、H_2O(1mL)、和$LiOH \cdot H_2O$(0.15g,3.6mmol)的混合物搅拌12h,倒入H_2O(10mL)中,并添加HCl(2N)以将pH调整至3-4,并用EtOAc(2x 5mL)萃取。合并的萃取物用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到3-((环丁基甲基)(甲基)磷酰基)苯甲酸(A-97,0.17g)。

[0670] 合成4-(二氟甲基)环己烷-1-甲醛



[0671]

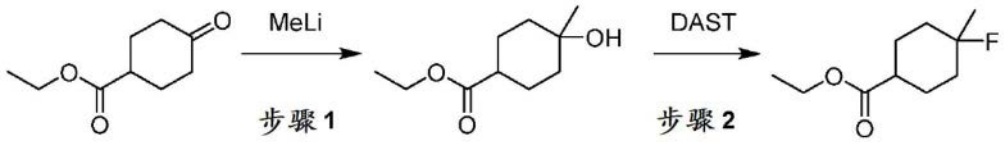


[0672] 步骤1.向4-甲酰基环己烷甲酸甲酯(5.0g,29mmol)和CH_2Cl_2(50mL)的0℃混合物中缓慢添加DAST(12mL,88mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)中,并用CH_2Cl_2(2x 80mL)萃取。合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,通过硅胶色谱法(5-17% EtOAc/石油醚)纯化,得到4-(二氟甲基)环己烷甲酸甲酯(3.2g)。

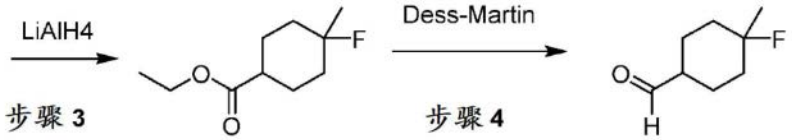
[0673] 步骤2.将4-(二氟甲基)环己烷甲酸酯(3.2g,17mmol)于THF(10mL)中的溶液缓慢添加至THF(20mL)中的$LiAlH_4$(1.3g,33mmol),然后在25℃下搅拌2h。添加H_2O(1.3mL)、NaOH水溶液(85%,1.3mL)、和额外H_2O(1.3mL),并将混合物过滤。将滤液浓缩,得到[4-(二氟甲基)环己基]甲醇(1.80g)。

[0674] 步骤3.向[4-(二氟甲基)环己基]甲醇(1.6g,9.7mmol)、$NaHCO_3$(6.6g,78mmol)、和CH_2Cl_2(50mL)的混合物中添加Dess-Martin过碘烷(8.3g,20mmol)。将混合物在25℃下搅拌2,然后倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)和饱和Na_2SO_3水溶液(15mL)的混合物中。过滤所得混合物,并用CH_2Cl_2(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(5-17% EtOAc/石油醚)纯化,得到4-(二氟甲基)环己烷甲醛(1.4g)。

[0675] 合成4-氟-4-甲基环己烷-1-甲醛



[0676]



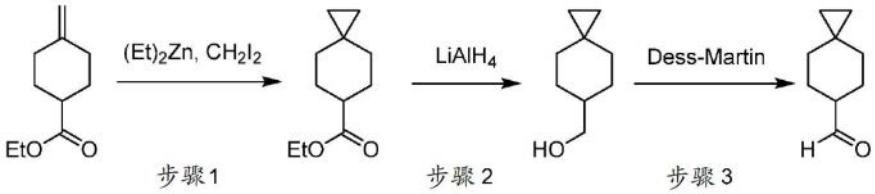
[0677] 步骤1.在-60℃下,向4-氧代环己烷甲酸乙酯(4.7mL,29mmol)于THF(30mL)中的混合物中缓慢添加MeLi(1M,41mL)。将混合物在-60℃下搅拌1h,倒入NH_4Cl(20mL)中,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(13-50% EtOAc/PE)纯化,得到4-羟基-4-甲基-环己烷甲酸乙酯(2.20g)。

[0678] 步骤2.向4-羟基-4-甲基-环己烷甲酸乙酯(2.4g,13mmol)和CH_2Cl_2(1mL)的溶液中添加DAST(1.7mL,13mmol)。将混合物在-40℃下搅拌1h,倒入1M Na_2HCO_3(20mL)中,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(15-50% EtOAc/PE)纯化,得到4-氟-4-甲基-环己烷甲酸乙酯(1.60g)。

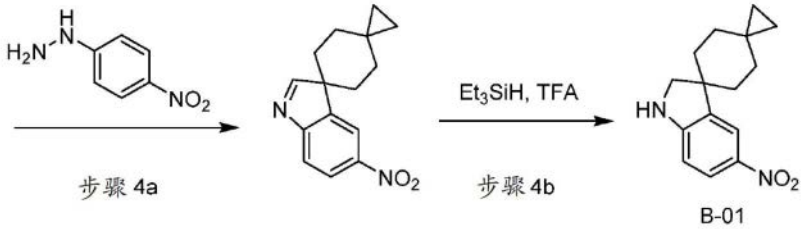
[0679] 步骤3.向4-氟-4-甲基-环己烷甲酸乙酯(1.4g,7.4mmol)和THF(30mL)的0℃混合物中添加$LiAlH_4$(0.57g,15mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h,并添加0.56mL的H_2O、0.56mL的15% NaOH水溶液、和额外1.7mL的H_2O。将混合物过滤,将滤液浓缩,添加至H_2O(10mL)中,并用EtOAc(2x 15mL)萃取。合并的萃取物用盐水(15mL)洗涤,经Na2SO4干燥,并浓缩,得到(4-氟-4-甲基-环己基)甲醇(0.80g)。

[0680] 步骤4.将(4-氟-4-甲基-环己基)甲醇(0.70mg,4.8mmol)、CH_2Cl_2(20mL)、$NaHCO_3$(3.2g,38mmol)、和Dess-Martin过碘烷(4.1g,9.6mmol)的混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$(5mL)和饱和Na_2SO_3(5mL)中,过滤所得混合物,并用CH_2Cl_2(2x 10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到4-氟-4-甲基-环己烷甲醛(0.60mg)。

[0681] 合成5”-硝基二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉](B-01)



[0682]



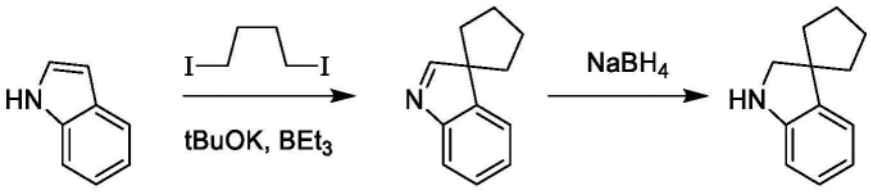
[0683] 步骤1.在0℃下,在N_2下,向$ZnEt_2$(己烷中的1M,180mL)、CH_2Cl_2(200mL)的混合物中缓慢添加CH_2Cl_2(60mL)中的CH_2I_2(26mL,320mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,并缓慢添加CH_2Cl_2(50mL)中的4-亚甲基环己烷甲酸乙酯(12g,71mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,冷却至0℃,并添加饱和NH_4Cl(100mL)。将有机相分离,用水(50mL x 2)、盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(1-10% CH_2Cl_2/石油醚)纯化,得到化合物螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯(10g)。

[0684] 步骤2.在0℃下、在N_2下,向螺[2.5]辛烷-6-甲酸乙酯(10g,55mmol)、THF(300mL)的混合物中逐份添加$LiAlH_4$(3.1g,81mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在22℃下再搅拌1h。将2M NaOH水溶液(3.0mL)缓慢添加至搅拌混合物中,接着添加Na_2SO_4(30g)。将悬浮液过滤,并将滤液浓缩,得到螺[2.5]辛-6-基甲醇(7.5g)。^{1}HNMR(DMSO-d^6,400MHz)δ3.51(d,J=6.38Hz,2H),1.82-1.68(m,4H),1.53(tdt,J=14.71,6.38,3.24Hz,1H),1.40-1.29(m,1H),1.12-1.07(m,2H),0.96-0.84(m,2H),0.35-0.24(m,2H),0.23-0.12(m,2H)。

[0685] 步骤3.在0℃下,向螺[2.5]辛-6-基甲醇(7.5g,54mmol)和CH_2Cl_2(250mL)的混合物中添加Dess-Martin过碘烷(28g,66mmol)。将混合物搅拌5h,同时使温度升高至25℃。混合物经由硅藻土过滤,并且过滤的固体用CH_2Cl_2(50mL x 3)洗涤。将滤液浓缩并通过硅胶色谱法(0-10% EtOAc/石油醚)纯化,得到螺[2.5]辛烷-6-甲醛(7.30g)。^{1}HNMR(DMSO-d^6,400MHz)δ9.68(d,J=1.25Hz,1H),2.35-2.23(m,1H),1.97-1.85(m,2H),1.70-1.51(m,4H),1.12-1.03(m,2H),0.35-0.27(m,2H),0.26-0.18(m,2H)。

[0686] 步骤4.a)将(4-硝基苯基)肼(1.8g,12mmol)、TFA(4.5mL,61mmol)、CH_2Cl_2(40mL)、和螺[2.5]辛烷-6-甲醛(2.0g,15mmol)的混合物在40℃下搅拌15h。b)在0℃下添加额外TFA(6.3mL,85mmol)、CH_2Cl_2、和Et_3SiH(6.3mL,4.6mmol),并将混合物在25℃下搅拌2h,然后浓缩,并通过硅胶色谱法(0-15%[1:1Me-THF/EtOAc]/石油醚)纯化,得到5”-硝基二螺[环丙烷-1,1’-环已烷-4’,3”-吲哚啉](B-01,0.88g)。

[0687] 合成螺[环戊烷-1,3’-吲哚啉](B-02)

[0688] 

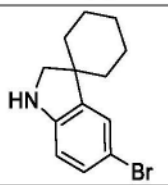
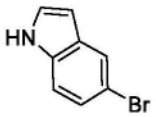
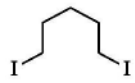
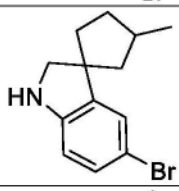
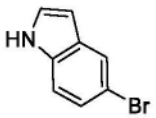
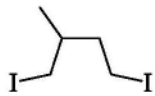
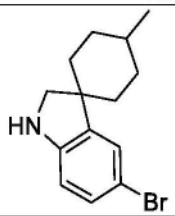
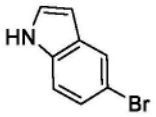
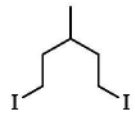
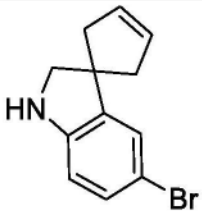
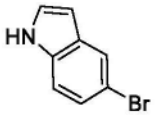
B-02

[0689] 向1H-吲哚(1.0g,8.5mmol)和THF(25mL)的混合物中滴加t-BuOK(THF中的1M,20mL),并将混合物在20℃下搅拌0.5h。添加Et_3B(THF中的1M,17mL),并将混合物搅拌0.5h。添加1,4-二碘丁烷(1.2mL,9.4mmol),并将混合物在70℃下搅拌13h。添加MeOH(10mL)和$NaBH_4$(0.97g,26mmol),并将混合物在20℃下搅拌12h。将混合物浓缩,与EtOAc(20mL)和2N HCl(20mL)合并。通过缓慢添加饱和$NaHCO_3$水溶液,将pH调整至9。分离各相,并且水性洗涤物用EtOAc(2x 30mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO4干燥,过滤,并浓缩,得到螺[环戊烷-1,3’-吲哚啉](B-02)。^1H NMR:(DMSO-d6,400MHz)δ6.98(dd,J=7.32,0.81Hz,1H),6.90(td,J=7.57,1.25Hz,1H),6.55(td,J=7.35,0.94Hz,1H),6.49(d,J=7.75Hz,1H),5.43(s,1H),3.22(s,2H),1.84-1.62(m,8H)。

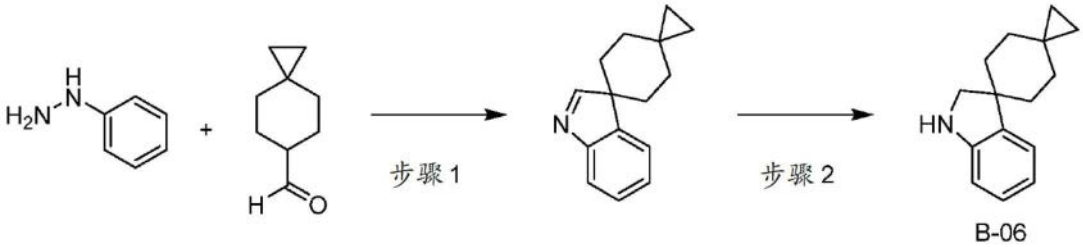
[0690] 表4中的化合物以对于B-02所描述的方式,从吲哚和二卤化物制备。

[0691] 表4.

[0692]

代码	结构	吲哚	胺
B-03			
B-04			
B-05			
B-16			

[0693] 合成二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉](B-06)

[0694] 

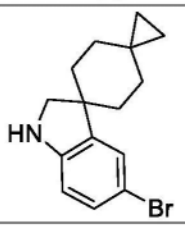
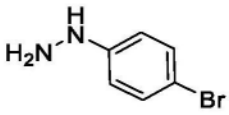
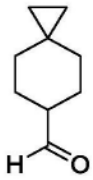
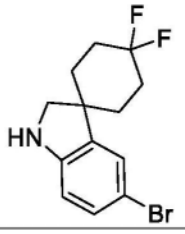
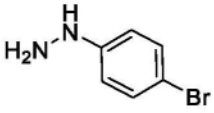
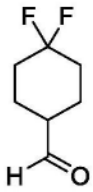
[0695] 步骤1.二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚]以B-01的合成的步骤4a中所描述的方式,从苯肼和螺[2.5]辛烷-6-甲醛制备。

[0696] 步骤2.在0℃下,向二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚](1.0g,4.7mmol)于MeOH(15mL)和THF(15mL)的混合物中逐份添加$NaBH_3CN$(0.90g,14mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,并添加$NaBH_3CN$(0.50g)和THF(15mL),并将混合物在40℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩并通过色谱法(硅胶,0-15%[1:1THF/EtOAc]/石油醚)纯化,得到二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉](B-06,0.64g)。

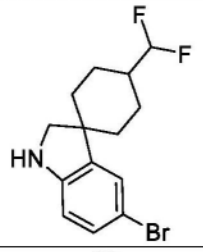
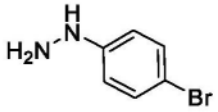
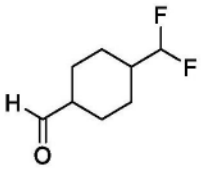
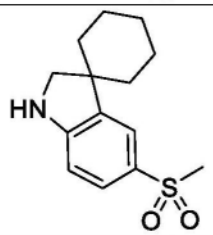
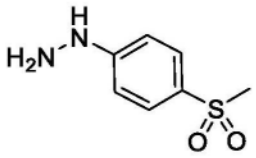
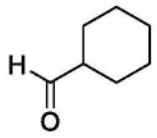
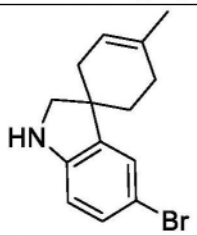
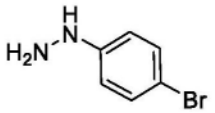
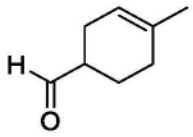
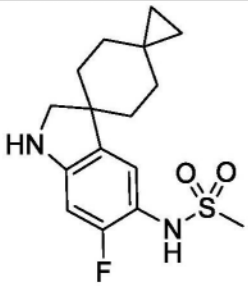
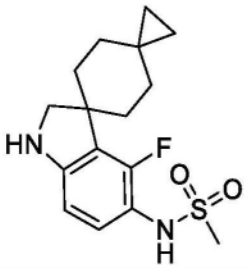
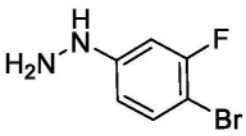
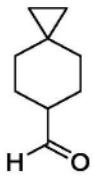
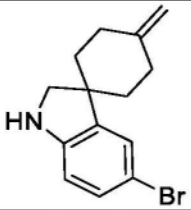
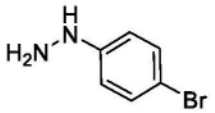
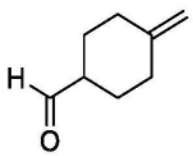
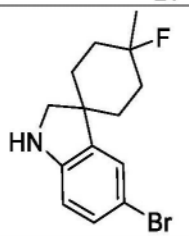
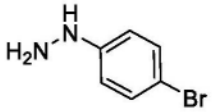
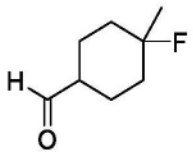
[0697] 表5中的化合物通过关于B-06的合成所描述的方法,从所指示的肼和醛制备。

[0698] 表5.

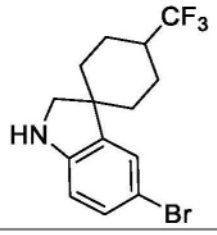
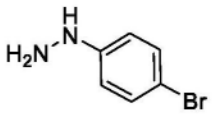
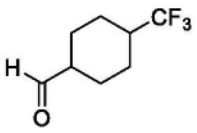
[0699]

代码	结构	肼	醛
B-07			
B-08			

[0700]

B-09			
B-17			
B-18			
B-19/B-20	 		
B-21			
B-22			

[0701]

B-24			

[0702] 合成5”-溴二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-甲酸叔丁酯(B-10)和N-(二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(B-11)

[0703] 

B-07 B-10 B-11

[0704] 步骤1.B-07(0.2M,3.4mL)和Boc_2O(0.30g,1.4mmol)、MeCN(10mL)、和Et_3N(0.40mL,2.9mmol)的混合物在25℃下搅拌12h。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(0-20% MTBE/石油醚)纯化,得到5”-溴-1”,2”-二氢二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚]-1”-甲酸叔丁酯(B-10,0.23g)。

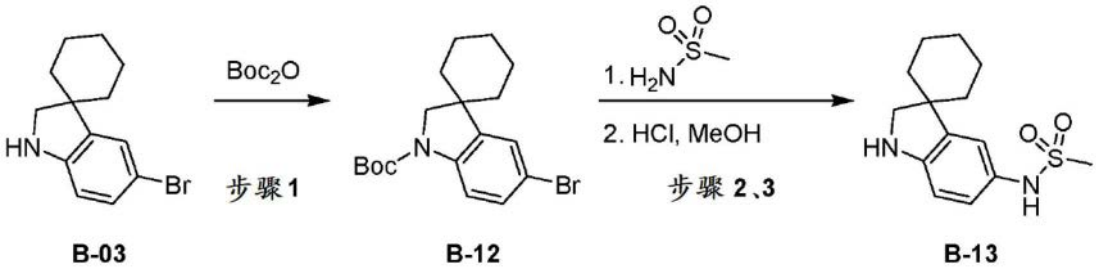
[0705] 步骤2.a)向5”-溴-1”,2”-二氢二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚]-1”-甲酸叔丁酯(0.11g,0.27mmol)和2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙烷-1-磺酰胺(0.21g,0.88mmol)、和DMF(8.0mL)的混合物中添加CuI(57mg,0.30mmol)、K_3PO_4(0.21g,0.99mmol)、和N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(48mg,0.34mmol)。反应混合物在140℃下、在微波反应器中搅拌3h。反应混合物用水(30mL)稀释并用1:1EtOAc/THF(15mL x 2)萃取。将萃取物合并,用H_2O(10mL x 3)和盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-10%[1:1THF/EtOAc]/石油醚)纯化,得到2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-N-{1”,2”-二氢二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚]-5”-基}乙烷-1-磺酰胺(70mg)。

[0706] 步骤3.将2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-N-{1”,2”-二氢二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚]-5”-基}乙烷-1-磺酰胺(60mg,0.11mmol)、MeOH(1.0mL)、和HCl(MeOH中的4M,1.0mL)的混合物在25℃下搅拌5h。将混合物浓缩,得到N-{1”,2”-二氢二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚]-5”-基}-2-羟基乙烷-1-磺酰胺盐酸盐(B-11,47mg)。

[0707] 将B-24分离成非对映异构体

[0708] 通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/PE),将吲哚啉B-24分离成(1s,4s)和(1r,4r)异构体。构型未确定,并且第一洗脱异构体为B-24a并且第二洗脱异构体为B-24b。

[0709] 合成5’-溴螺[环己烷-1,3’-吲哚啉]-1’-甲酸叔丁酯(B-12)和N-(螺[环己烷-1,3’-吲哚啉]-5’-基)甲磺酰胺(B-13)

[0710] 

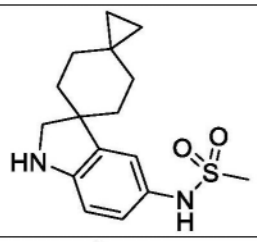
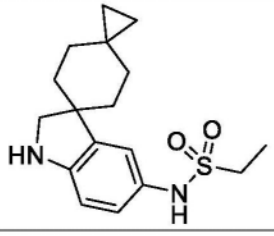
B-03 B-12 B-13

[0711] 5'-溴螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-甲酸叔丁酯(B-12)和N-(螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺(B-13)以与B-10和B-11相同的方式,从B-03制备。

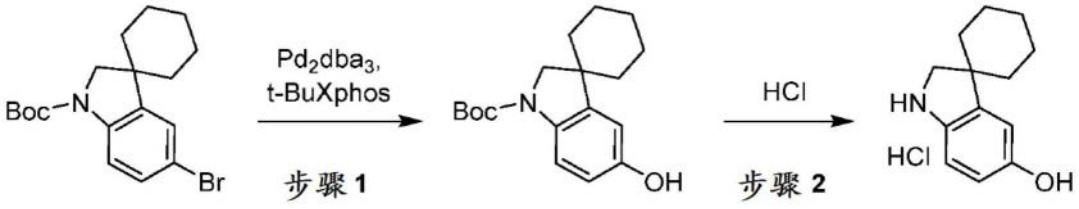
[0712] 表5.1中的中间体以关于B-11的合成所描述的方式,从所指示吲哚啉和磺酰胺制备。

[0713] 表5.1

[0714]

代码	结构	磺酰胺	吲哚啉
B-14		甲磺酰胺	B-07
B-23		乙磺酰胺	B-07

[0715] 合成螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-醇盐酸盐(B-15)

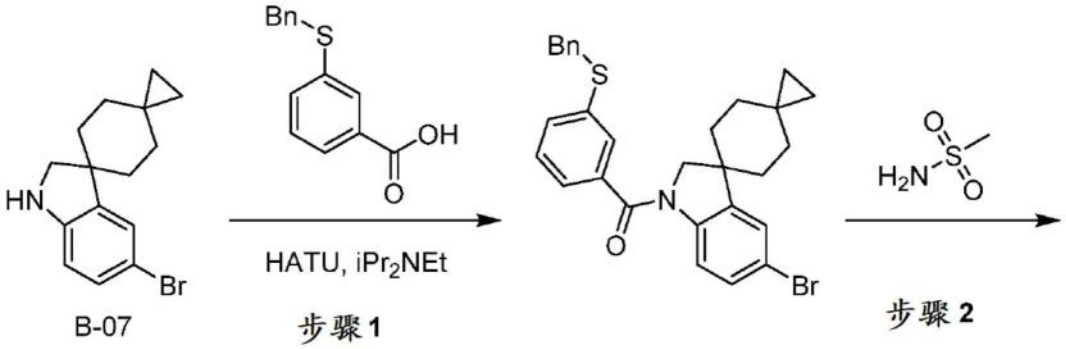
[0716] 

B-12 B-15

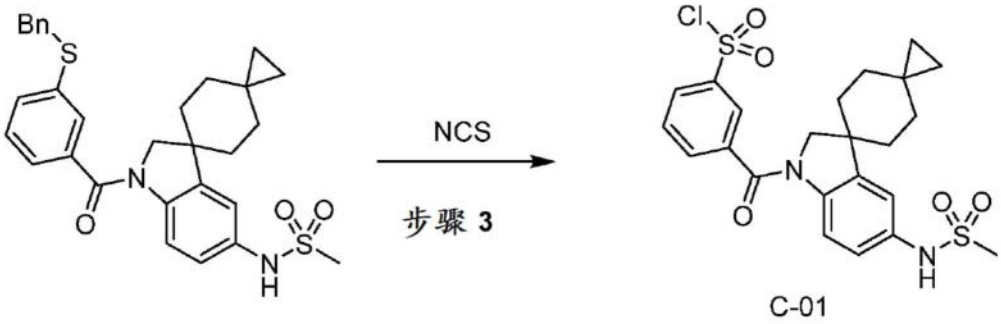
[0717] 步骤1.B-12(0.35g,0.96mmol)、NMP(8mL)、H_2O(4mL)、KOH(0.16g,2.9mmol)、$Pd_2(dba)_3$(88mg,96μmol)、二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷烷(81mg,0.19mmol)的混合物在110℃下搅拌12h,用10mL水稀释,并用EtOAc(5mL x 3)萃取。合并的萃取物用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过制备型TLC(SiO_2,25% EtOAc/石油醚)纯化,得到5'-羟基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-甲酸叔丁酯(80mg)。

[0718] 步骤2.5'-羟基螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-甲酸叔丁酯(80mg,0.26mmol)和1M HCl于EtOAc(2.0mL)中的混合物在25℃下搅拌2h,并浓缩,得到螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-醇盐酸盐(B-15;60mg)。

[0719] 合成3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰氯(C-01)



[0720]



[0721] 步骤1.3-苄基硫基苯甲酸(1.5g,6.1mmol)、DMF(10mL)、HATU(4.7g,13mmol)、和iPr_2NEt(3.2mL,18mmol)的混合物在25℃下搅拌15min,并添加B-07(1.8g,6.1mmol)。混合物在25℃下搅拌2h,然后用EtOAc(50mL)稀释,用水(30mL x 3)和盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(8-10% EtOAc/石油醚)纯化,得到(3-(苄硫基)苯基)(5”-溴二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-基)甲酮(3.0g)。

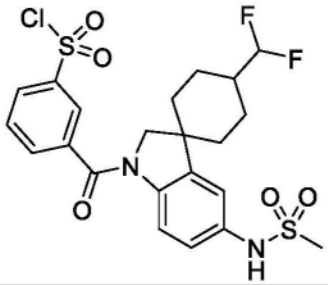
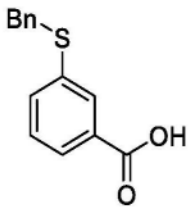
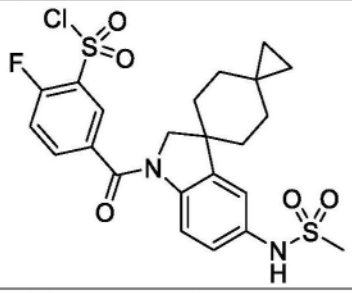
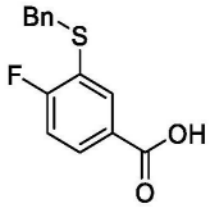
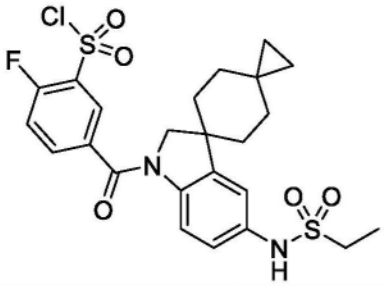
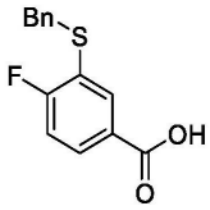
[0722] 步骤2.(3-(苄硫基)苯基)(5”-溴二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-基)甲酮(2.0g,3.9mmol)、DMF(10mL)、甲磺酰胺(1.1g,12mmol)、K_3PO_4(2.5g,12mmol)、N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.55g,3.9mmol)、和CuI(0.74g,3.9mmol)的混合物在160℃下搅拌2h。混合物用EtOAc(30mL)稀释,用H_2O(30mL x 3)和盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(29-31% EtOAc/石油醚)纯化,得到N-(1”-(3-(苄硫基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(1.84g)。

[0723] 步骤3.将N-(1”-(3-(苄硫基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(1.0g,1.9mmol)、NCS(0.50g,3.8mmol)、HOAc(1.8mL)、和H_2O(0.2mL)的混合物在30℃下搅拌2h。混合物用EtOAc(50mL)稀释,用H_2O(30mL x 3)、饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)、和盐水(30mL)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(25-35% EtOAc/石油醚)纯化,得到3-(5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰氯(C-01,0.36g)。

[0724] 表5.2中的化合物以与对于C-01所描述相同的方式,从所指示羧酸和吲哚啉制备。

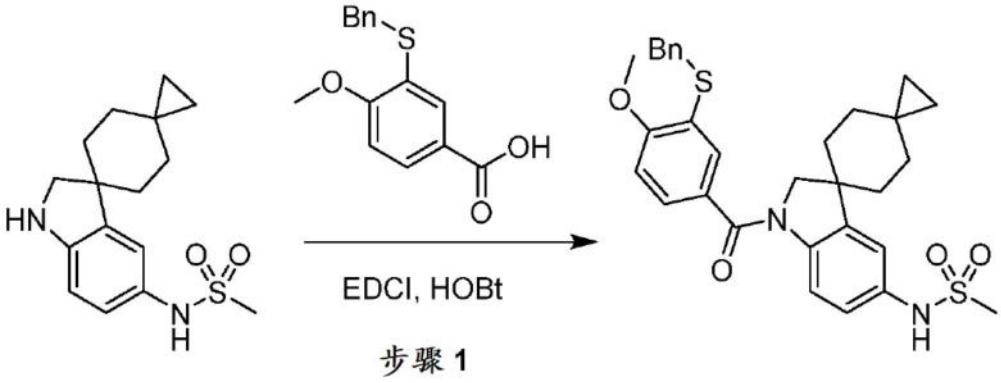
[0725] 表5.2

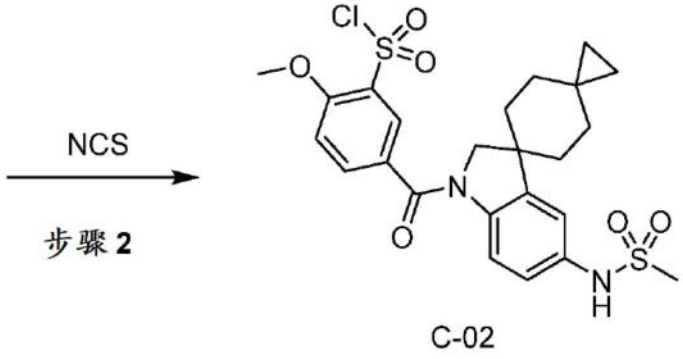
[0726]

代码	结构	羧酸	吲哚啉
C-03			B-09
C-04			B-07
C-05			B-23

[0727] 合成2-甲氧基-5-(5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰氯(C-02)

[0728]



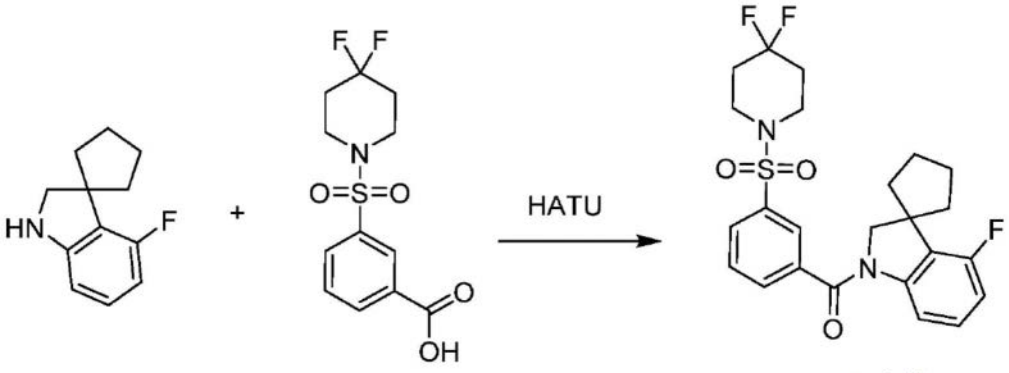


[0729] 步骤1.将3-苄基硫基-4-甲氧基-苯甲酸(0.32mg,1.2mmol)、B-14(0.22g,0.73mmol)、DMF(3mL)、HOBt(0.26g,1.9mmol)、EDCI(0.37g,1.9mmol)、Et_3N(0.54mL,3.9mmol)的混合物在25℃下搅拌2h。将反应物倒入H_2O(30mL)中,用EtOAc(2x 30mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(40-45% EtOAc/PE)纯化,得到N-(1"-(3-(苄硫基)-4-甲氧基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.22g)。

[0730] 步骤2.将N-(1"-(3-(苄硫基)-4-甲氧基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.22g,0.36mmol)、NCS(0.14g,1.1mmol)、H_2O(0.05mL)、和HOAc(0.45mL)的混合物在25℃下搅拌2h。将混合物倒入H_2O(10mL)和饱和$NaHCO_3$(10mL)中,用EtOAc(2x 30mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到2-甲氧基-5-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰氯(C-02,0.20g)。

[0731] 合成实施例S-001

[0732] 合成(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮(化合物1)

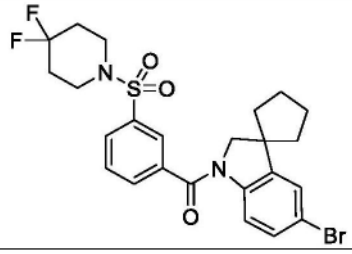
[0733] 

[0734] 将3-[(4,4-二氟-1-哌啶基)磺酰基]苯甲酸(88mg,0.28mmol)、DMF(1.5mL)、Et_3N(0.11mL,0.78mmol)、和HATU(0.20g,0.52mmol)的混合物在20℃下搅拌30min,并添加DMF(1.0mL)中的4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉](50mg,0.26mmol)。所得混合物在20℃下搅拌3.5h,浓缩,并通过制备型HPLC(45-75% MeCN/H_2O[10mM NH_4HCO_3])来纯化,得到(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(4'-氟螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-1'-基)甲酮(化合物1)(35mg)。ESIMS m/z:479.2(M+H)。

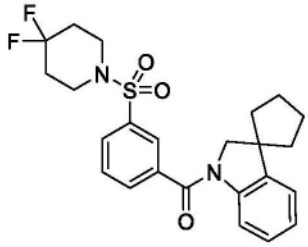
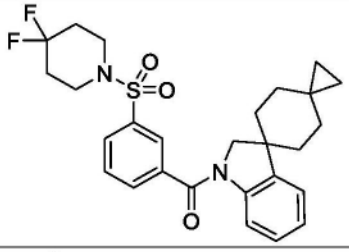
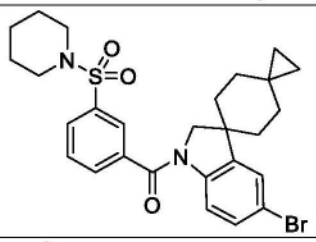
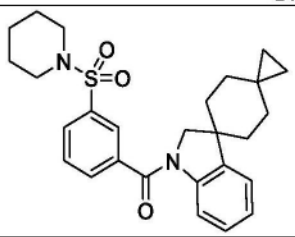
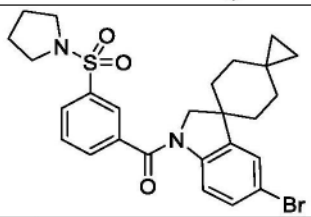
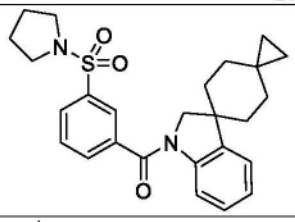
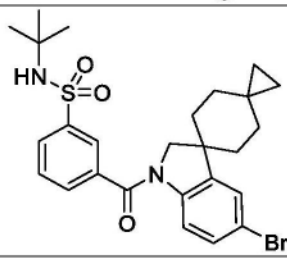
[0735] 表6中的化合物通过对于化合物1的合成所描述的方法(合成实施例S-001),从所指示的羧酸和吲哚啉类似物制备。

[0736] 表6.

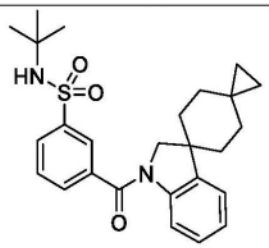
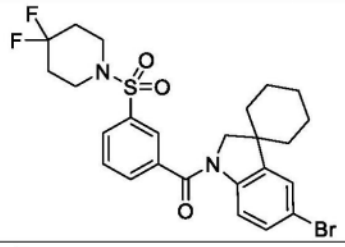
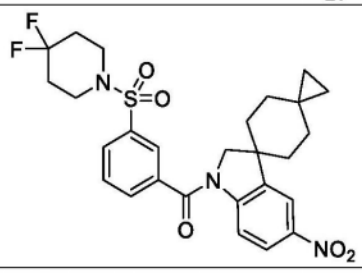
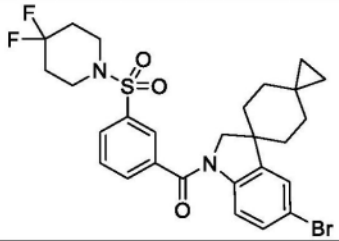
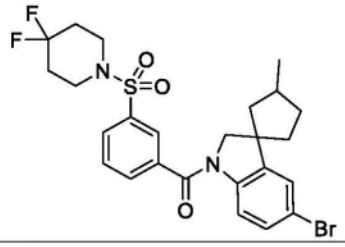
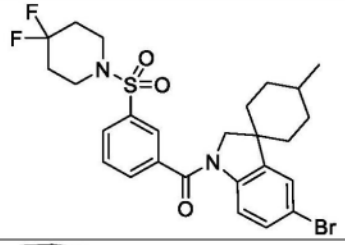
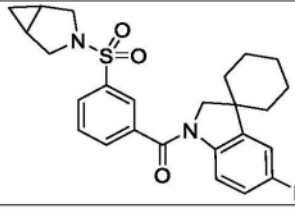
[0737]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 2		A-04	

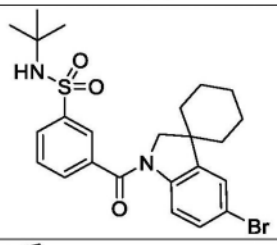
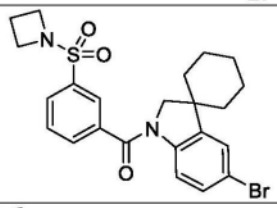
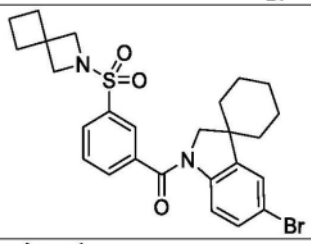
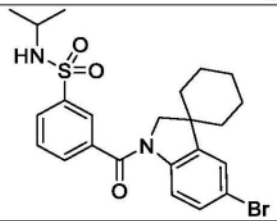
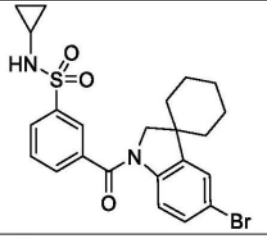
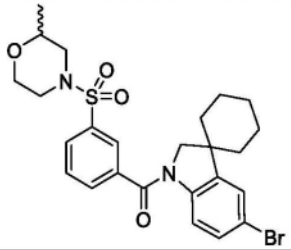
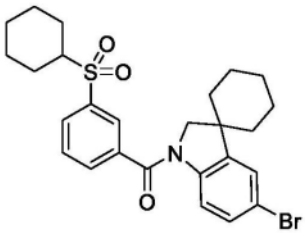
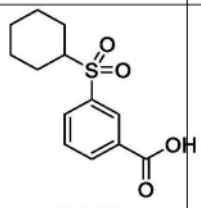
[0738]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 3		A-04	B-02
化合物 4		A-04	B-06
化合物 5		A-01	B-07
化合物 6		A-01	B-06
化合物 7		A-02	B-07
化合物 8		A-02	B-06
化合物 9		A-03	B-07

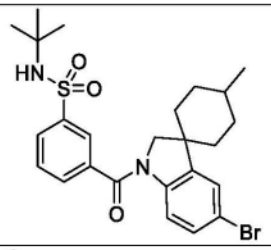
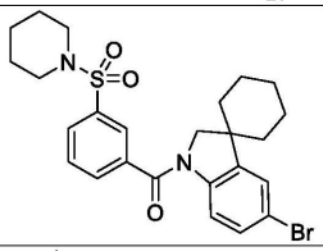
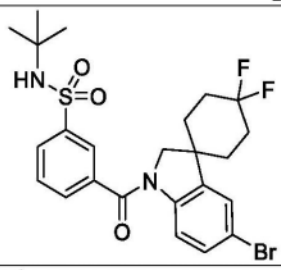
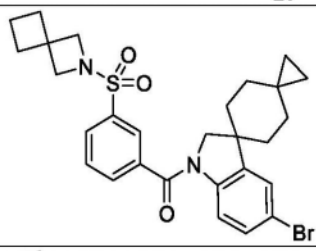
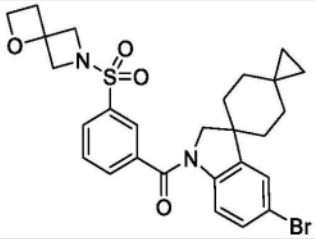
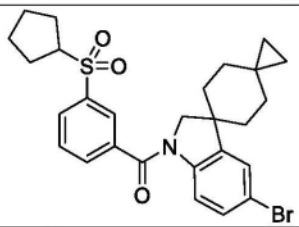
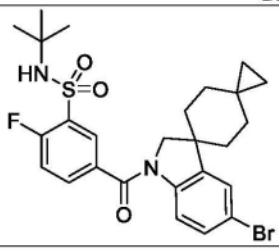
[0739]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 10		A-03	B-06
化合物 11		A-03	B-03
化合物 12		A-04	B-01
化合物 13		A-04	B-07
化合物 14		A-04	B-04
化合物 15		A-04	B-05
化合物 16		A-05	B-03

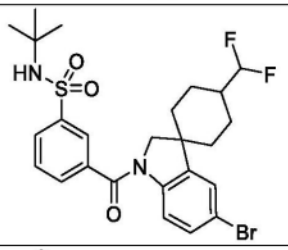
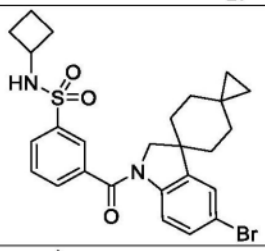
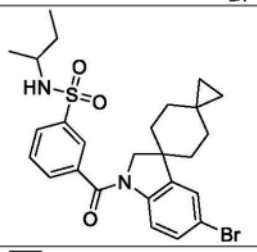
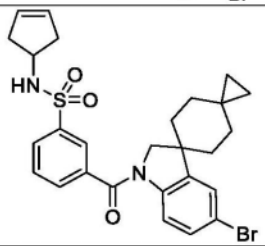
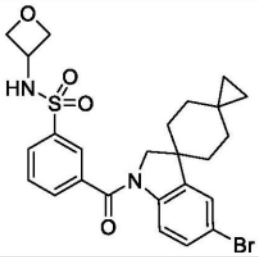
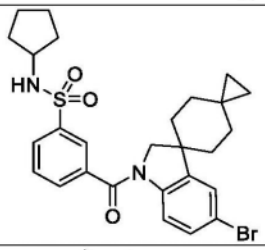
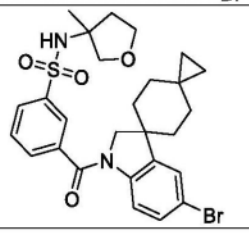
[0740]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 17		A-03	B-03
化合物 126		A-06	B-03
化合物 128		A-07	B-03
化合物 130		A-08	B-03
化合物 132		A-09	B-03
化合物 135		A-11	B-03
化合物 138		 CAS: 1096908-69-8	B-03

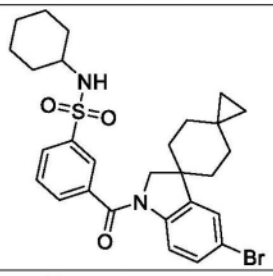
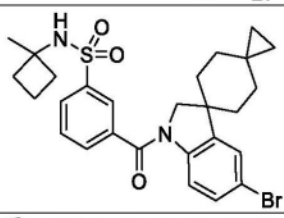
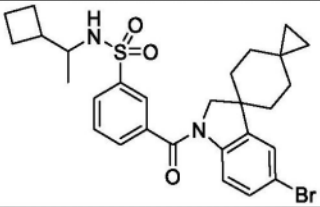
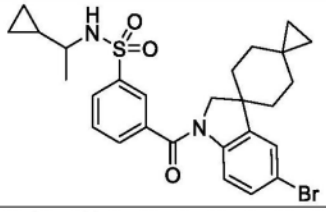
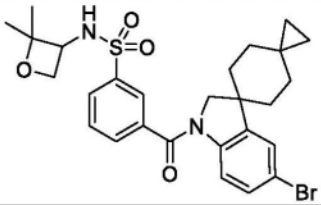
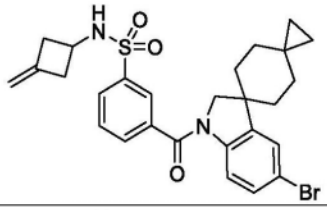
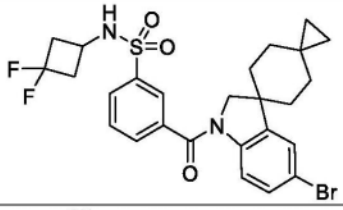
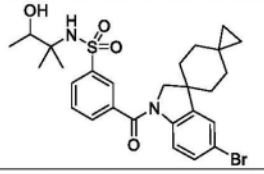
[0741]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 139		A-03	B-05
化合物 142		A-01	B-03
化合物 143		A-03	B-08
化合物 150		A-07	B-07
化合物 152		A-14	B-07
化合物 154		A-52	B-07
化合物 158		A-22	B-07

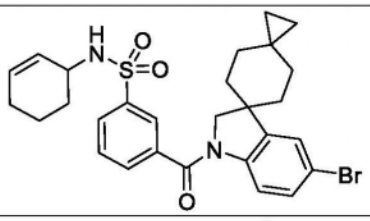
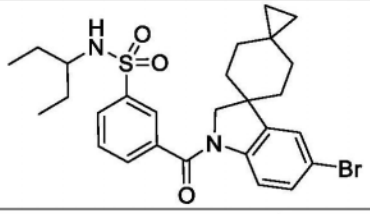
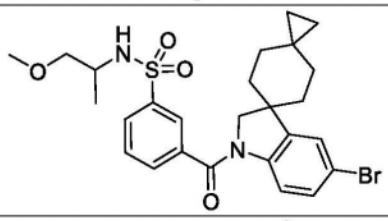
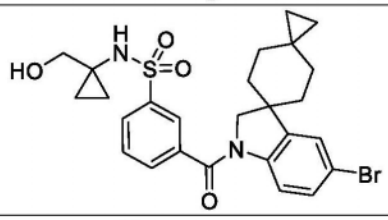
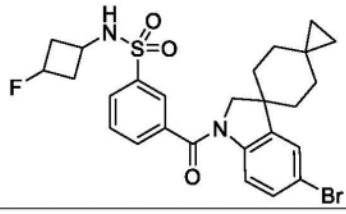
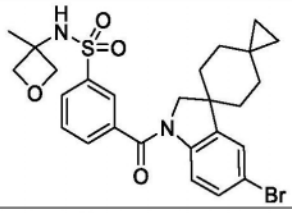
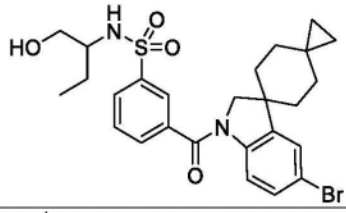
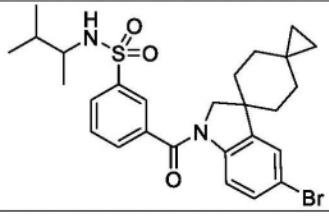
[0742]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 161		A-03	B-09
化合物 167		A-24	B-07
化合物 169		A-25	B-07
化合物 171		A-26	B-07
化合物 173		A-27	B-07
化合物 175		A-28	B-07
化合物 177		A-29	B-07

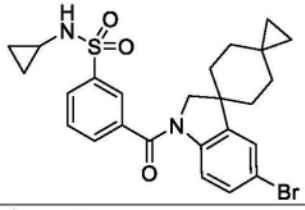
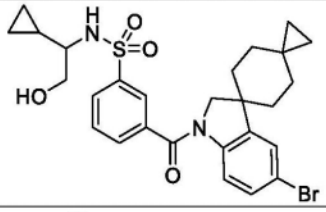
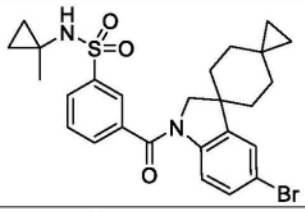
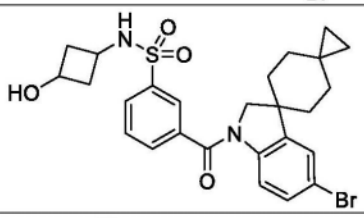
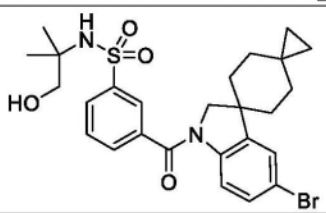
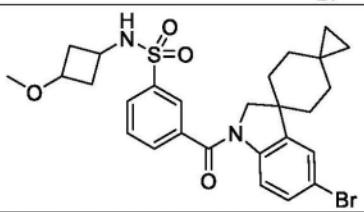
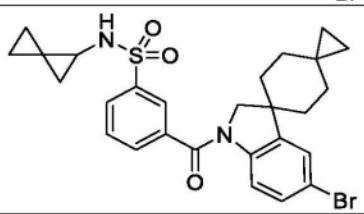
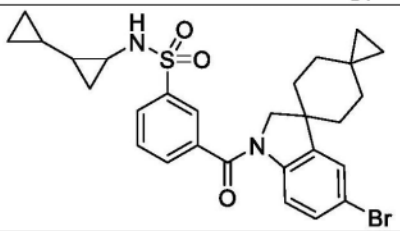
[0743]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 179		A-30	B-07
化合物 181		A-31	B-07
化合物 183		A-32	B-07
化合物 185		A-33	B-07
化合物 187		A-34	B-07
化合物 189		A-35	B-07
化合物 191		A-36	B-07
化合物 193		A-37	B-07

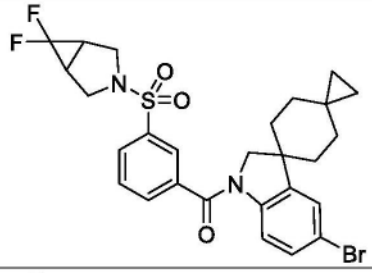
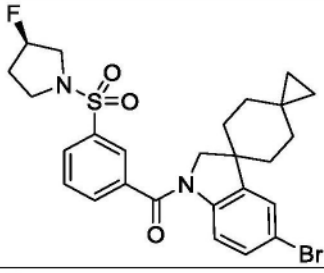
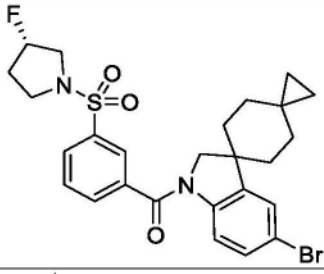
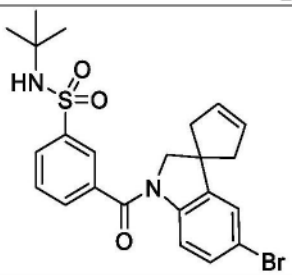
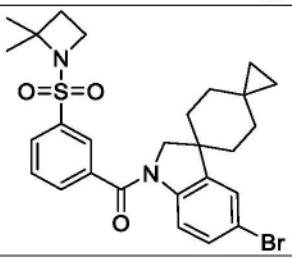
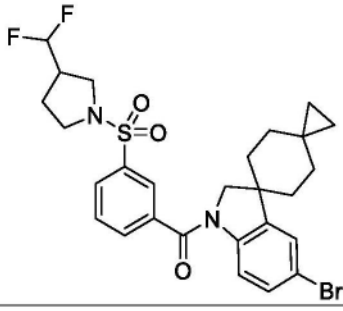
[0744]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 195		A-38	B-07
化合物 197		A-39	B-07
化合物 199		A-40	B-07
化合物 201		A-41	B-07
化合物 203		A-42	B-07
化合物 205		A-43	B-07
化合物 207		A-44	B-07
化合物 209		A-45	B-07

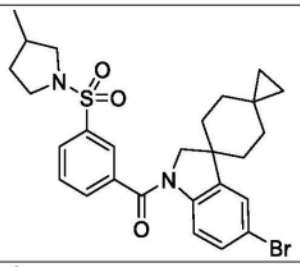
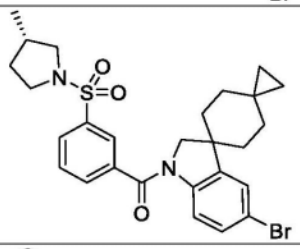
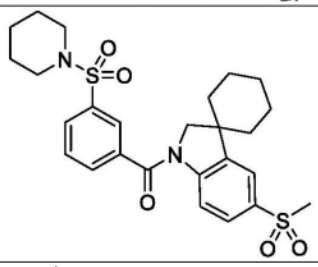
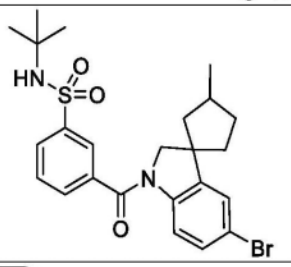
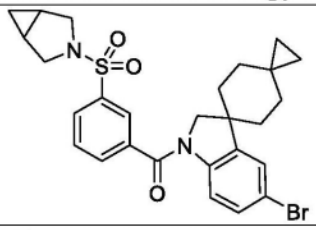
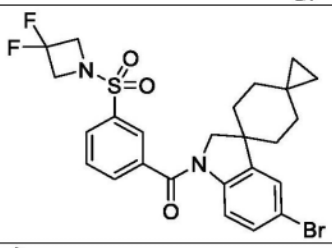
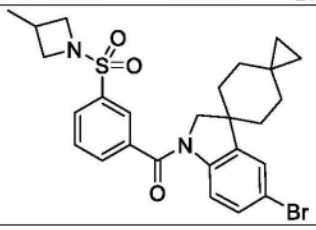
[0745]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 211		A-09	B-07
化合物 213		A-46	B-07
化合物 215		A-47	B-07
化合物 217		A-48	B-07
化合物 219		A-49	B-07
化合物 221		A-50	B-07
化合物 232		A-56	B-07
化合物 234		A-57	B-07

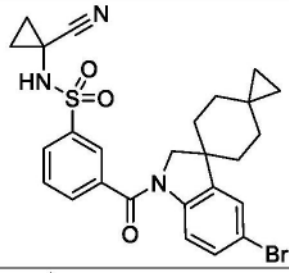
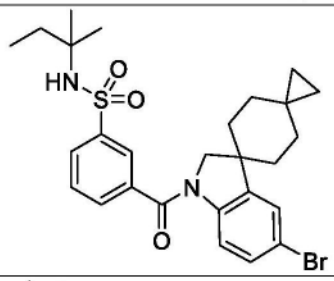
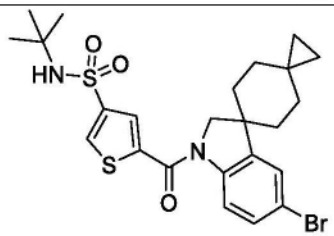
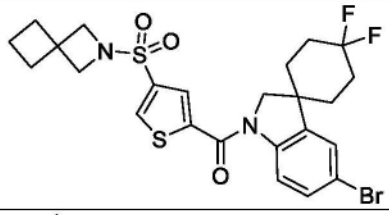
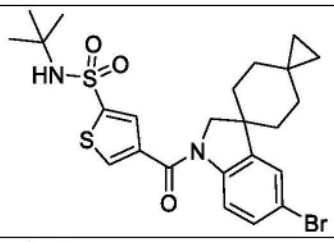
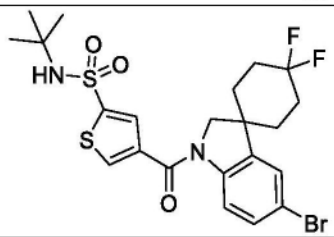
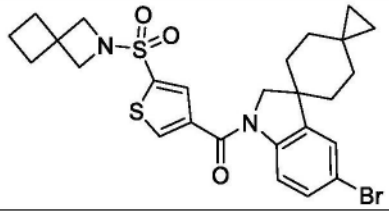
[0746]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 236		A-58	B-07
(R)-化合物 238		(R)-A-59	B-07
(S)-化合物 238		(S)-A-59	B-07
化合物 242		A-03	B-16
化合物 244		A-60	B-07
化合物 246		A-61	B-07

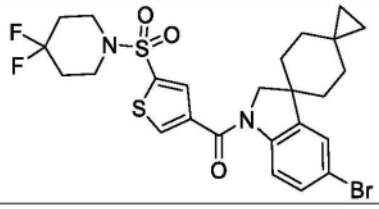
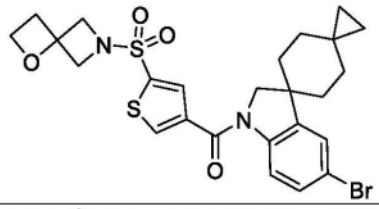
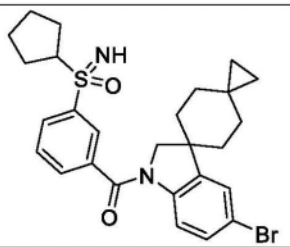
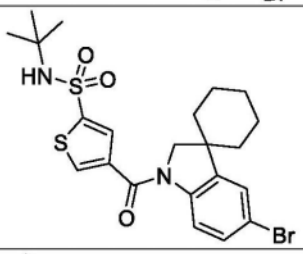
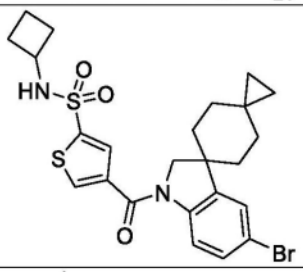
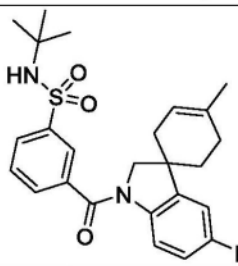
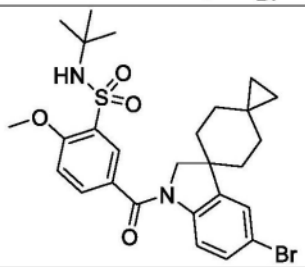
[0747]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 248		A-13	B-07
(S)-化合物 248		(S)-A-13	B-07
化合物 250		A-01	B-17
化合物 251		A-09	B-04
化合物 253		A-05	B-07
化合物 256		A-62	B-07
化合物 259		A-63	B-07

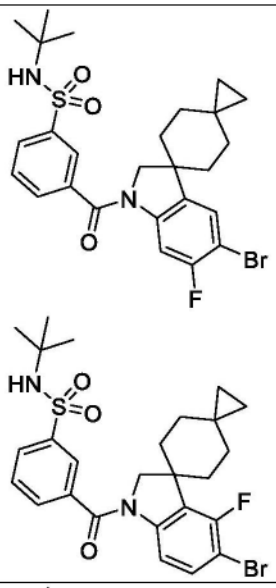
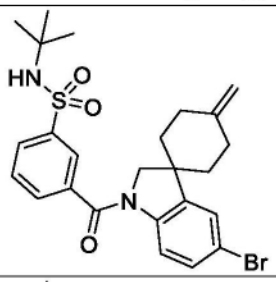
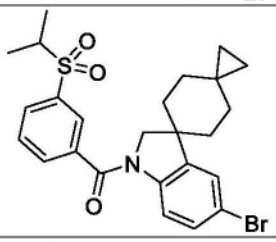
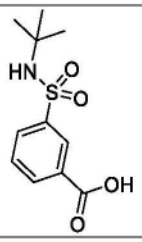
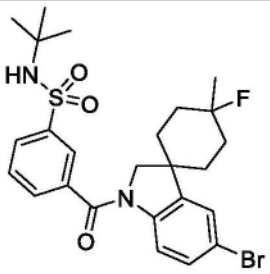
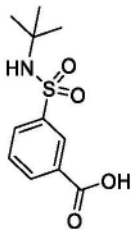
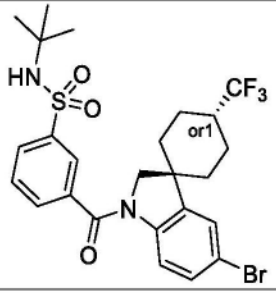
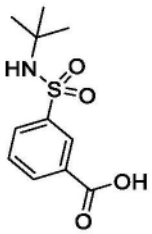
[0748]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 263		A-64	B-07
化合物 265		A-65	B-07
化合物 267		A-19	B-07
化合物 271		A-65	B-08
化合物 273		A-55	B-07
化合物 276		A-55	B-08
化合物 278		A-67	B-07

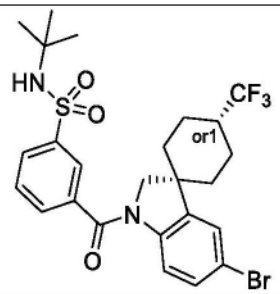
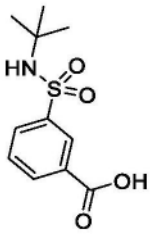
[0749]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 280		A-68	B-07
化合物 282		A-69	B-07
化合物 286		A-72	B-07
化合物 288		A-55	B-03
化合物 290		A-70	B-07
化合物 294		A-09	B-18
化合物 296		A-73	B-07

[0750]

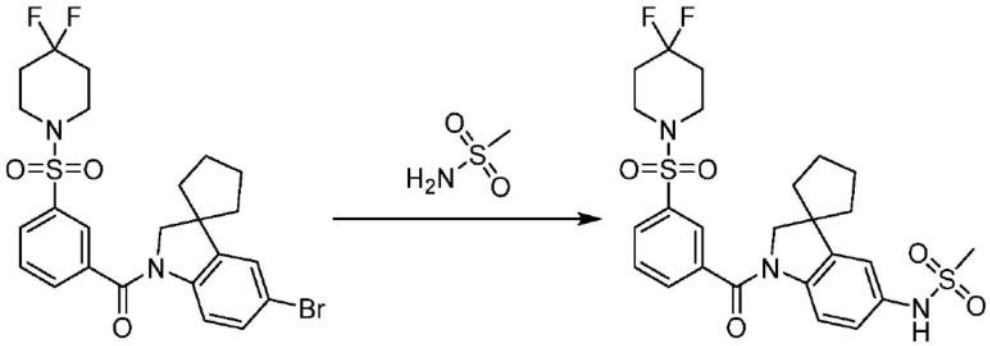
化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物307和化合物308		A-09	B-19/B-20
化合物323		A-09	B-21
化合物325			B-07
化合物328			B-22
化合物360a			B-24a

[0751]

化合物	结构	羧酸	吲哚啉
化合物360b			B-24b

[0752] 合成实施例S-002

[0753] 合成N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺(化合物18)

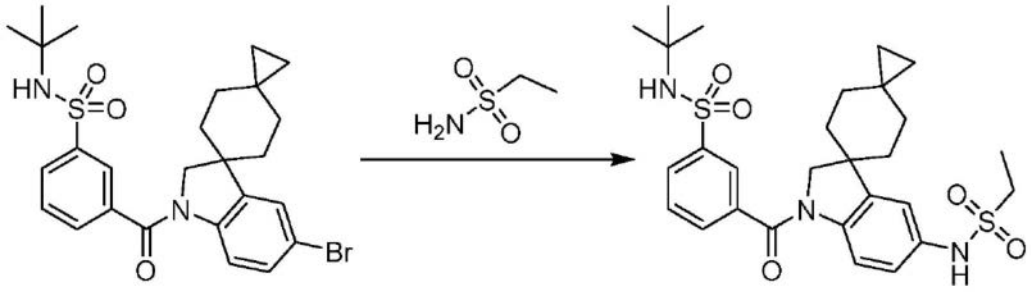
[0754] 

化合物2 化合物18

[0755] 将化合物2(50mg,93μmol)、甲磺酰胺(13mg,0.14mmol)、CuI(9.0mg,46μmol)、K_3PO_4(59mg,0.28mmol)、N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(7.0mg,46μmol)、和DMF(2.0mL)的经脱气混合物在150℃下、在微波反应器中搅拌2h。混合物与H_2O(30mL)合并,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(35-0%H_2O[10mM NH_4CO_3]/MeCN)纯化,得到N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺(化合物18,8.6mg)。

[0756] 合成实施例S-002a

[0757] 合成N-(叔丁基)-3-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(化合物134)。

[0758] 

化合物9 化合物134

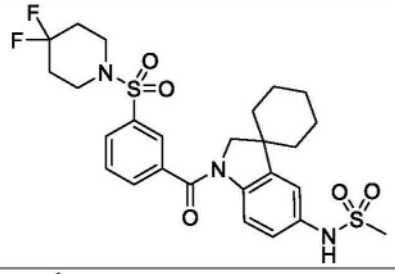
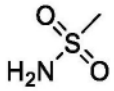
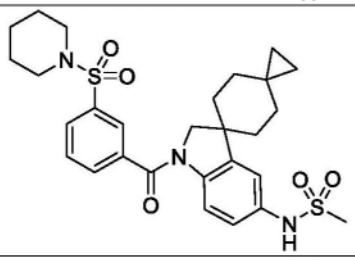
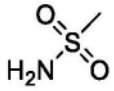
[0759] 将化合物2(1.0g,1.9mmol)、乙磺酰胺(0.60g,5.5mmol)、CuI(0.37g,1.9mmol)、K_3PO_4(1.3g,6.0mmol)、N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.27g,1.9mmol)、和DMF(14mL)的经脱气混合物在150℃下搅拌3h。混合物与H_2O(40mL)合并。过滤所得沉淀物,用H_2O(5mL x 3)

洗涤,溶解于EtOAc(50mL)中,用水(20mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(50-20% H_2O[0.1%甲酸]/MeCN)纯化,得到N-(叔丁基)-3-(5"-(乙基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(化合物134,1.3g)。

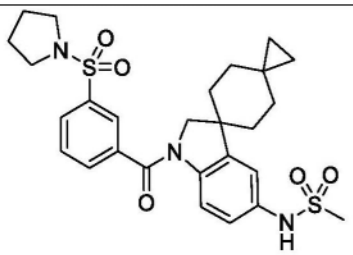
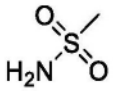
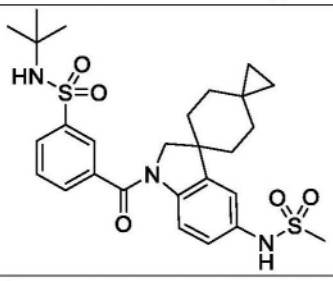
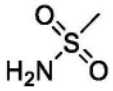
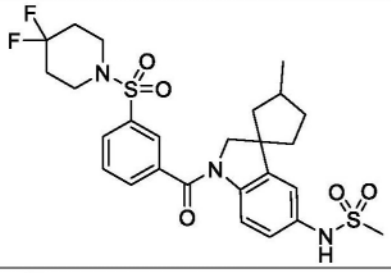
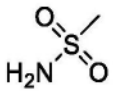
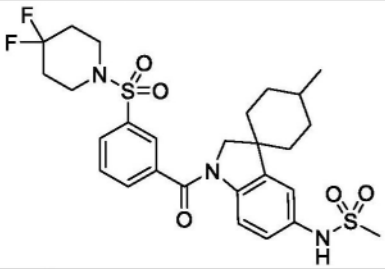
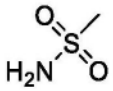
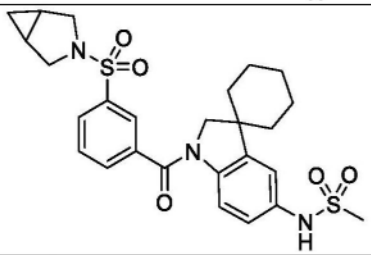
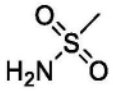
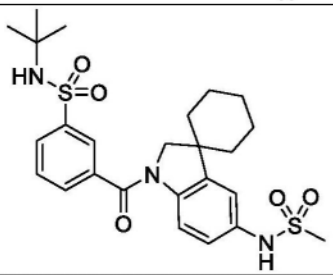
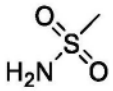
[0760] 表7中的化合物以与化合物18相同的方式,从所指示溴吲哚啉和原始磺酰胺制备。

[0761] 表7.

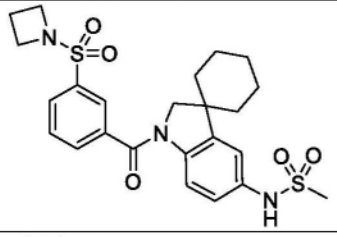
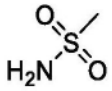
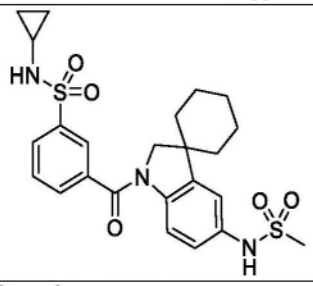
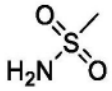
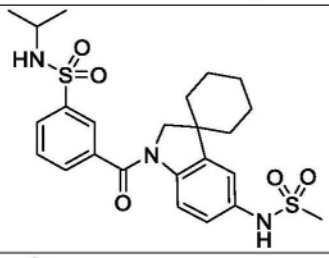
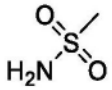
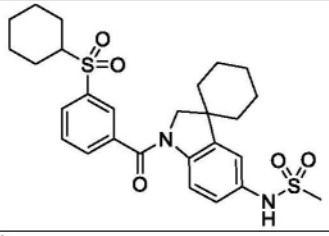
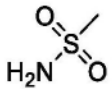
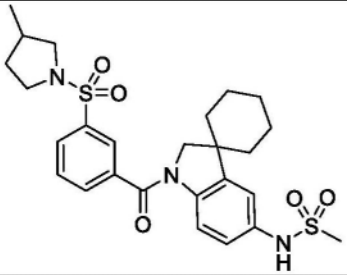
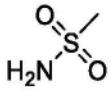
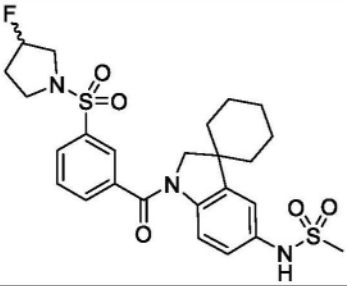
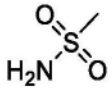
[0762]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 19		化合物 11	
化合物 20		化合物 5	

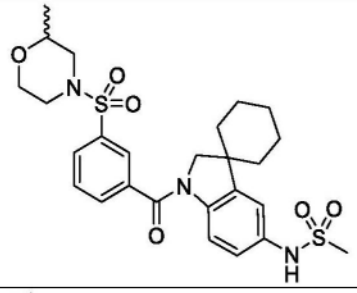
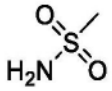
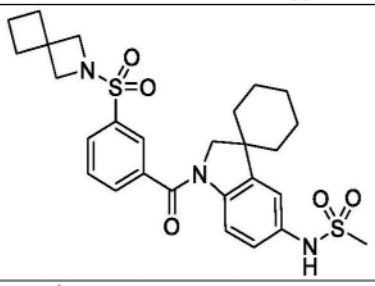
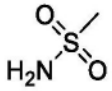
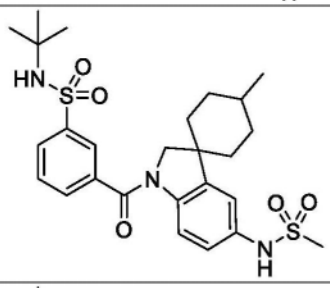
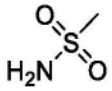
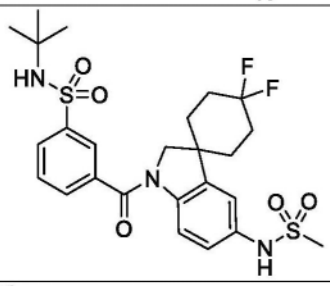
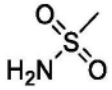
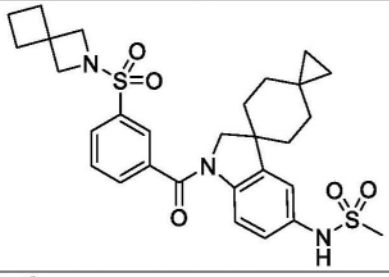
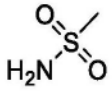
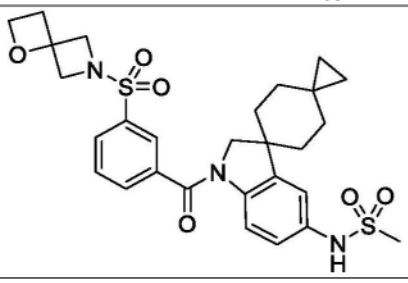
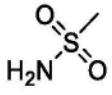
[0763]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 21		化合物 7	
化合物 22		化合物 9	
化合物 23		化合物 14	
化合物 24		化合物 15	
化合物 25		化合物 16	
化合物 26		化合物 17	

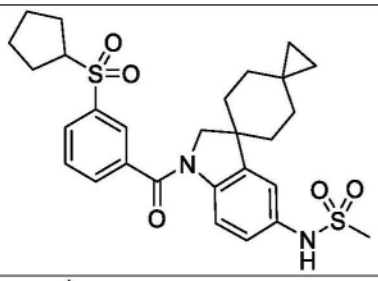
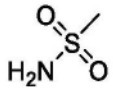
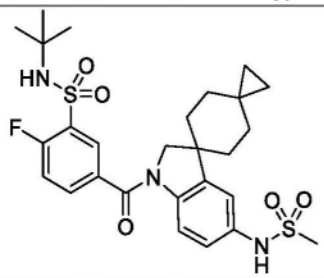
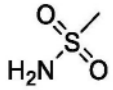
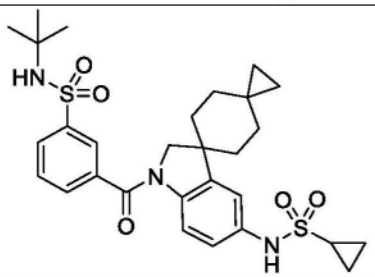
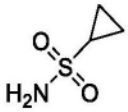
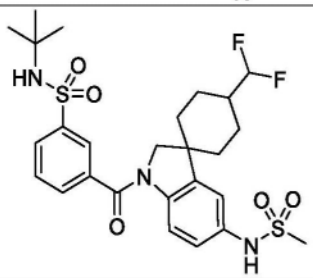
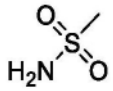
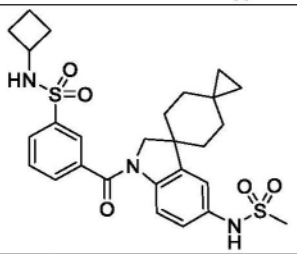
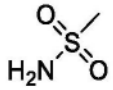
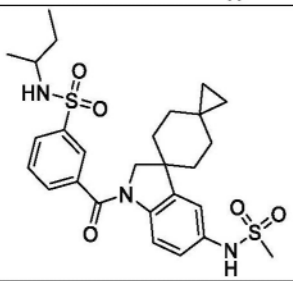
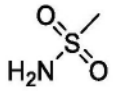
[0764]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 45		化合物 126	
化合物 46		化合物 132	
化合物 48		化合物 130	
化合物 70		化合物 138	
化合物 71		化合物 137	
化合物 83		化合物 136	

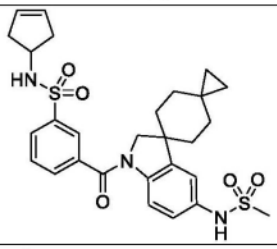
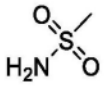
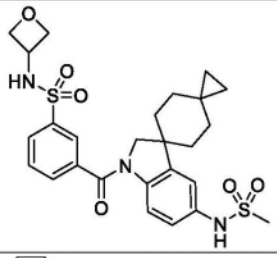
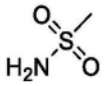
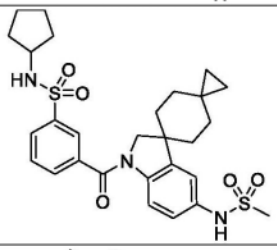
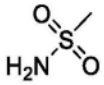
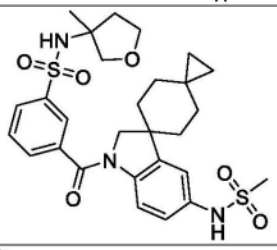
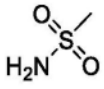
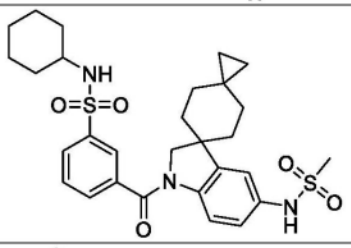
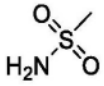
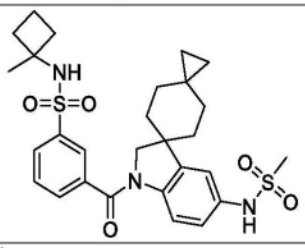
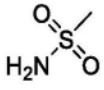
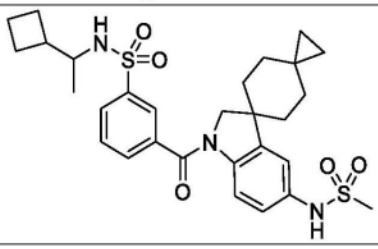
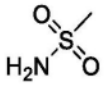
[0765]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 107		化合物 135	
化合物 129		化合物 128	
化合物 140		化合物 139	
化合物 144		化合物 143	
化合物 151		化合物 150	
化合物 153		化合物 151	

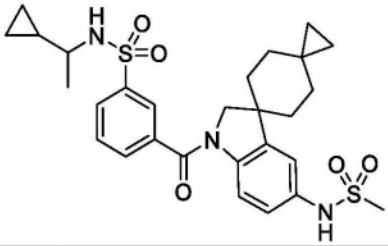
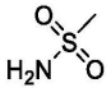
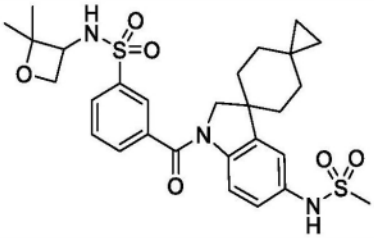
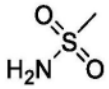
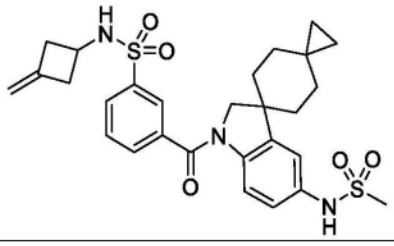
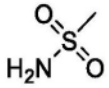
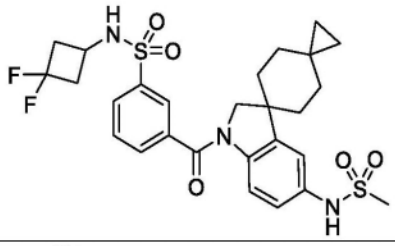
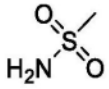
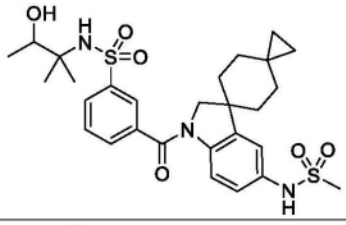
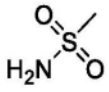
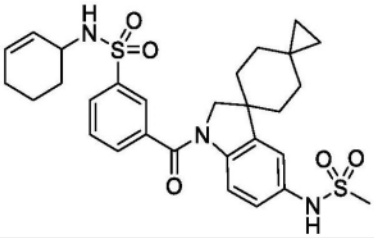
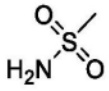
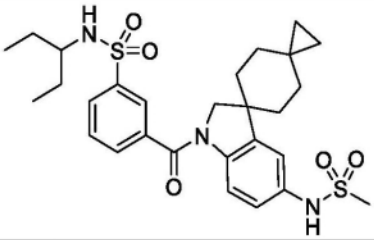
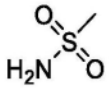
[0766]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 155		化合物 154	
化合物 159		化合物 158	
化合物 160		化合物 9	
化合物 162		化合物 161	
化合物 168		化合物 167	
化合物 170		化合物 168	

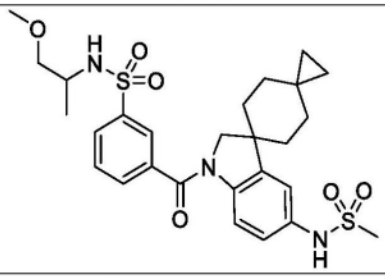
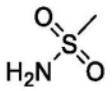
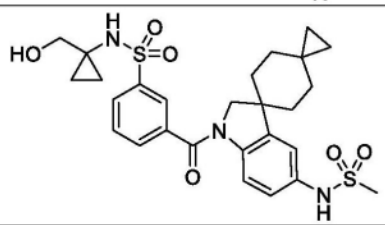
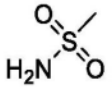
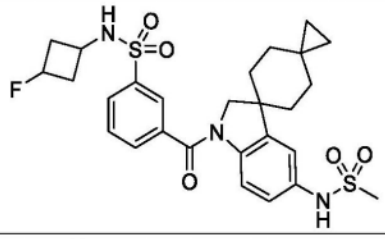
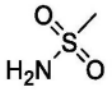
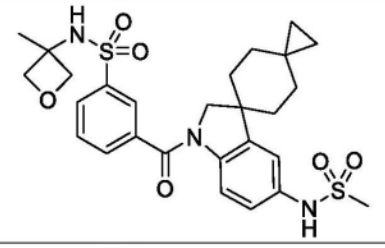
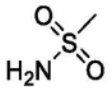
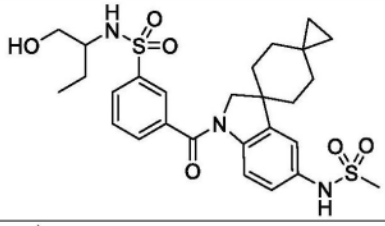
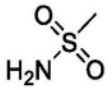
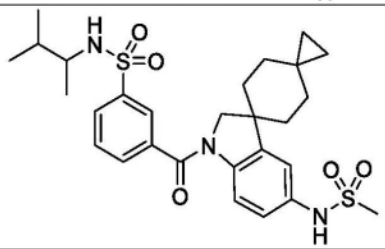
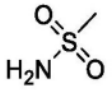
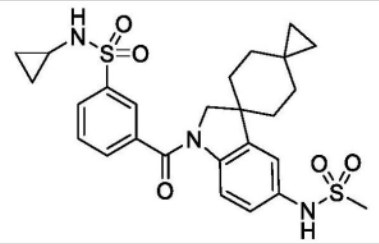
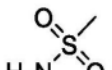
[0767]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 172		化合物 171	
化合物 174		化合物 173	
化合物 176		化合物 175	
化合物 178		化合物 177	
化合物 180		化合物 179	
化合物 182		化合物 181	
化合物 184		化合物 183	

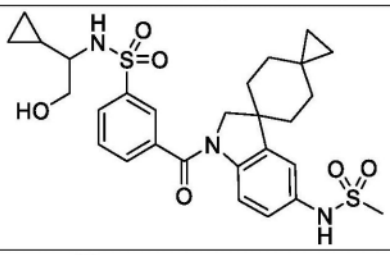
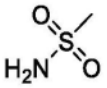
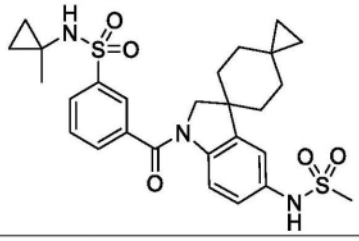
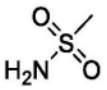
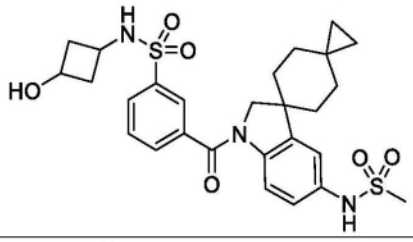
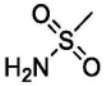
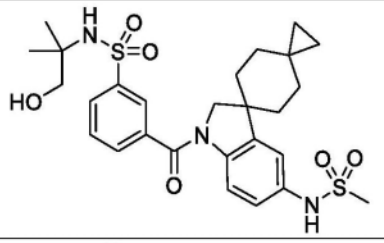
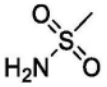
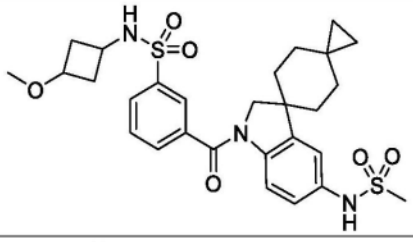
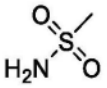
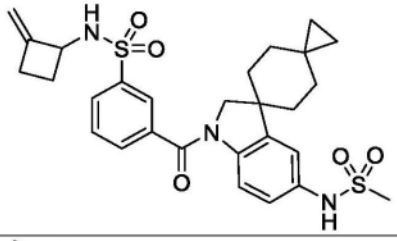
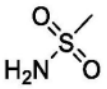
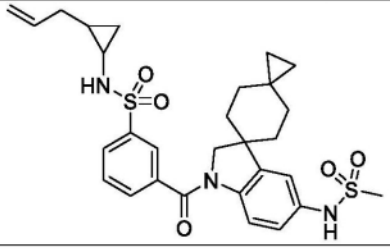
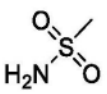
[0768]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 186		化合物 185	
化合物 188		化合物 187	
化合物 190		化合物 189	
化合物 192		化合物 191	
化合物 194		化合物 193	
化合物 196		化合物 195	
化合物 198		化合物 197	

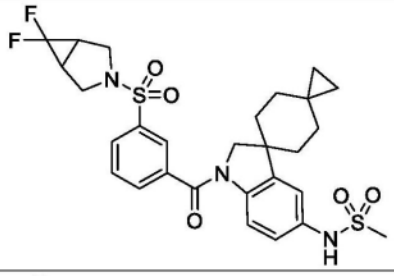
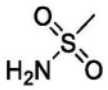
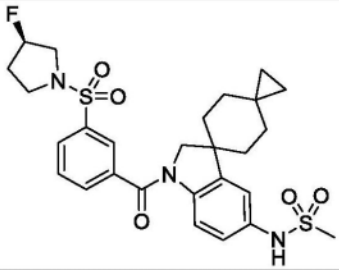
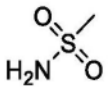
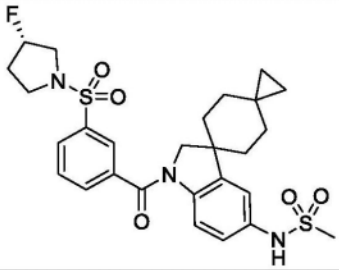
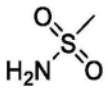
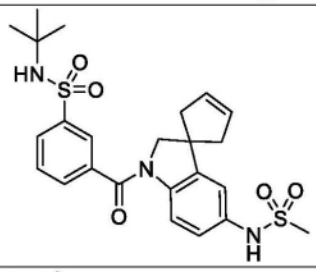
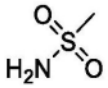
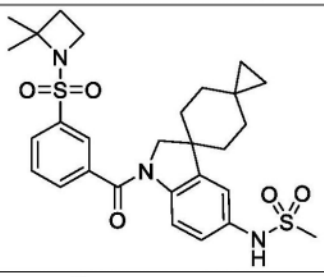
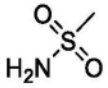
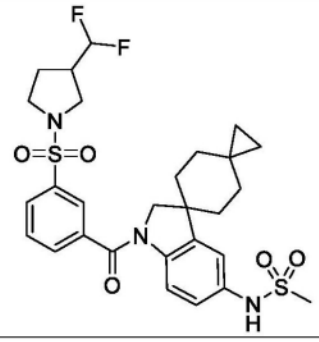
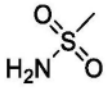
[0769]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 200		化合物 199	
化合物 202		化合物 201	
化合物 204		化合物 203	
化合物 206		化合物 205	
化合物 208		化合物 207	
化合物 210		化合物 209	
化合物 212		化合物 211	

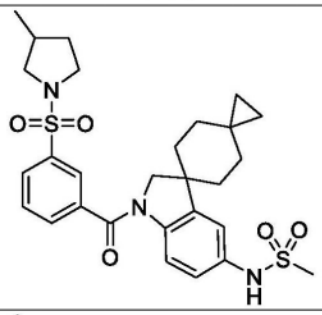
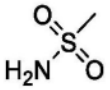
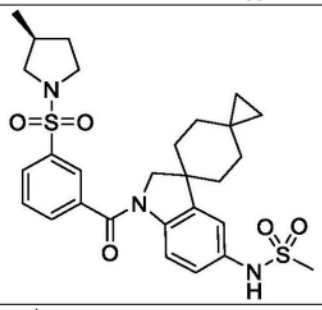
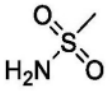
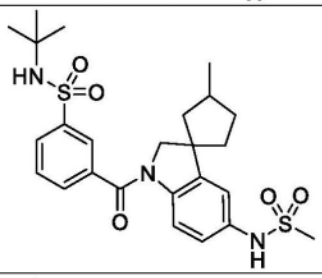
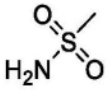
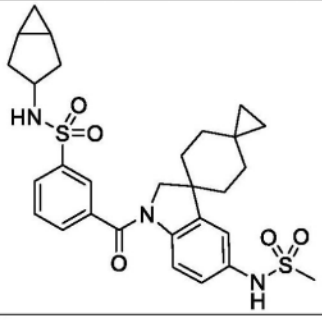
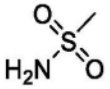
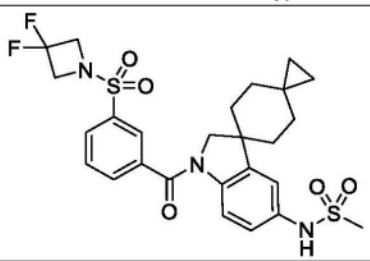
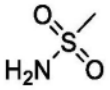
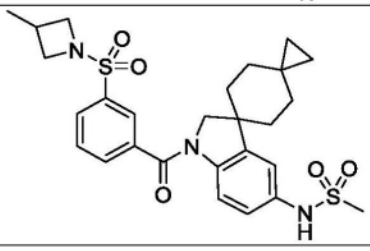
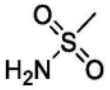
[0770]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 214		化合物 213	
化合物 216		化合物 215	
化合物 218		化合物 217	
化合物 220		化合物 219	
化合物 222		化合物 221	
化合物 233		化合物 232	
化合物 235		化合物 234	

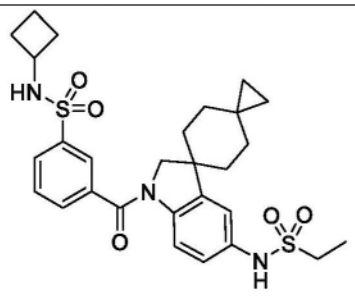
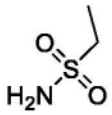
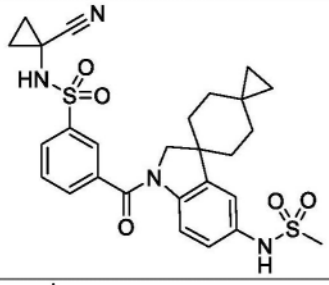
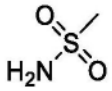
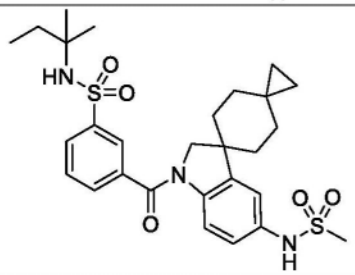
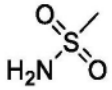
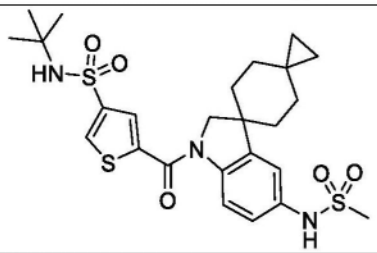
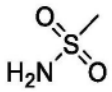
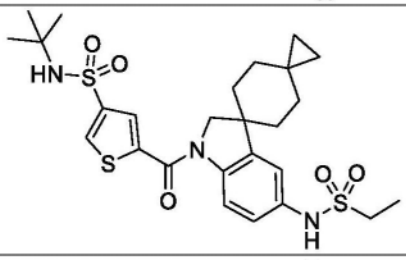
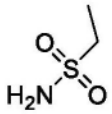
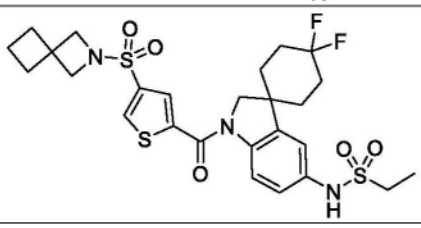
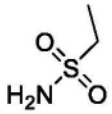
[0771]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 237		化合物 236	
(R)-化合物 239		(R)-化合物 238	
(S)-化合物 239		(S)-化合物 238	
化合物 243		化合物 242	
化合物 245		化合物 244	
化合物 247		化合物 246	

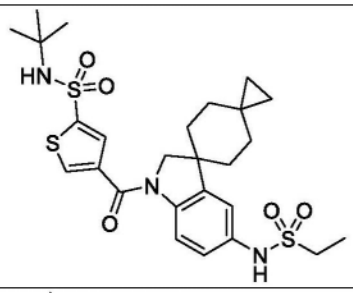
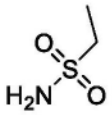
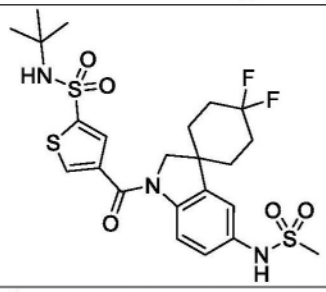
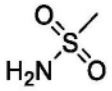
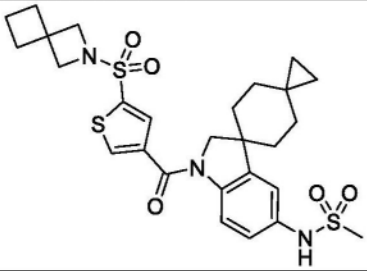
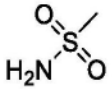
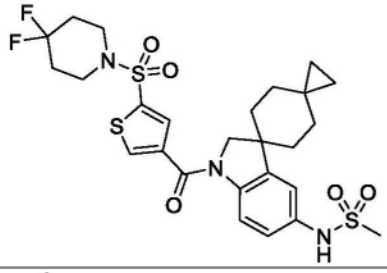
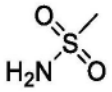
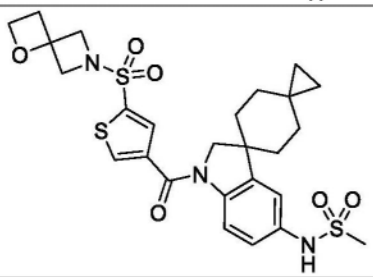
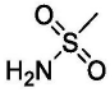
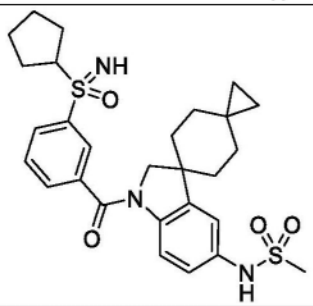
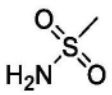
[0772]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 249		化合物 248	
(S)-化合物 249		(S)-化合物 248	
化合物 252		化合物 251	
化合物 254		化合物 253	
化合物 257		化合物 256	
化合物 260		化合物 259	

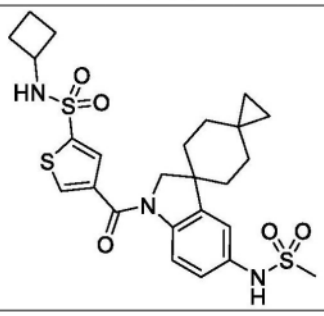
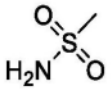
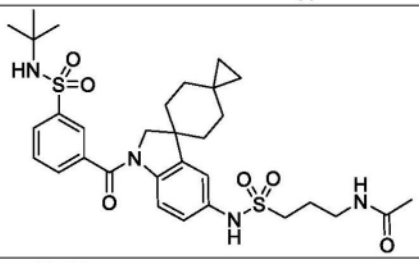
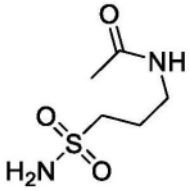
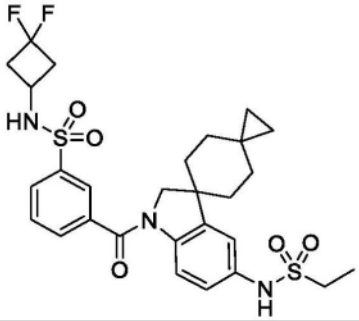
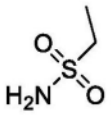
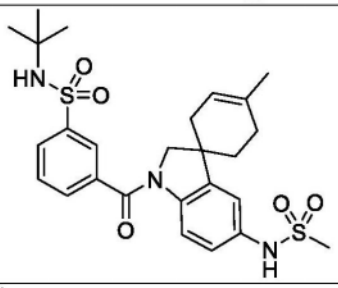
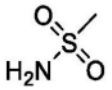
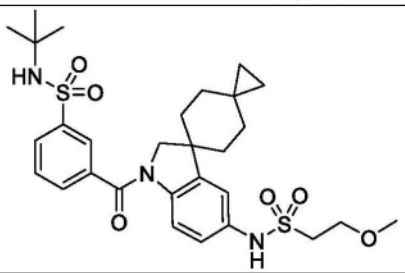
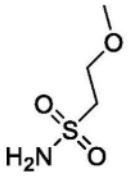
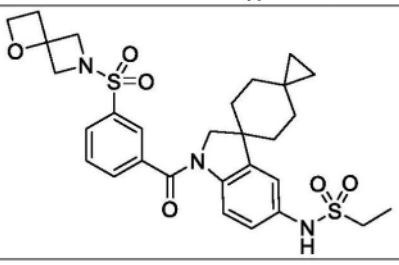
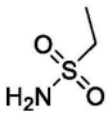
[0773]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 261		化合物 167	
化合物 264		化合物 263	
化合物 266		化合物 265	
化合物 268		化合物 267	
化合物 269		化合物 267	
化合物 272		化合物 271	

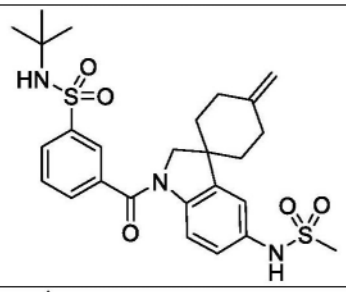
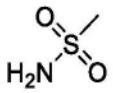
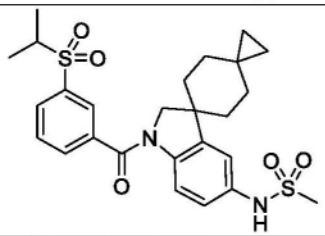
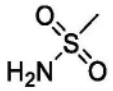
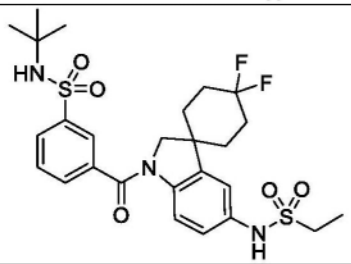
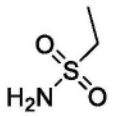
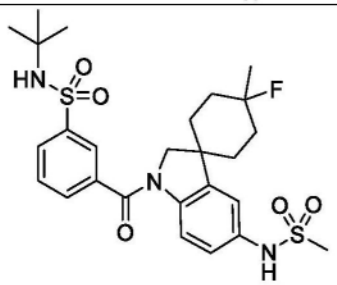
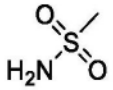
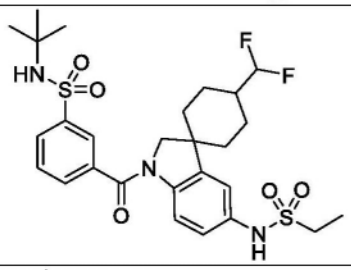
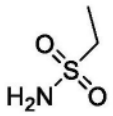
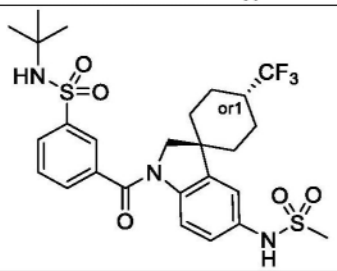
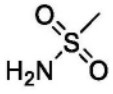
[0774]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 275		化合物 273	
化合物 277		化合物 275	
化合物 279		化合物 278	
化合物 281		化合物 280	
化合物 283		化合物 282	
化合物 287		化合物 287	

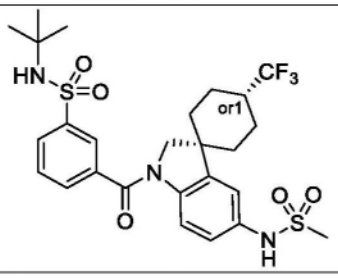
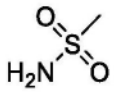
[0775]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 291		化合物 290	
化合物 292		化合物 9	
化合物 293		化合物 191	
化合物 295		化合物 294	
化合物 300		化合物 9	
化合物 320		化合物 152	

[0776]

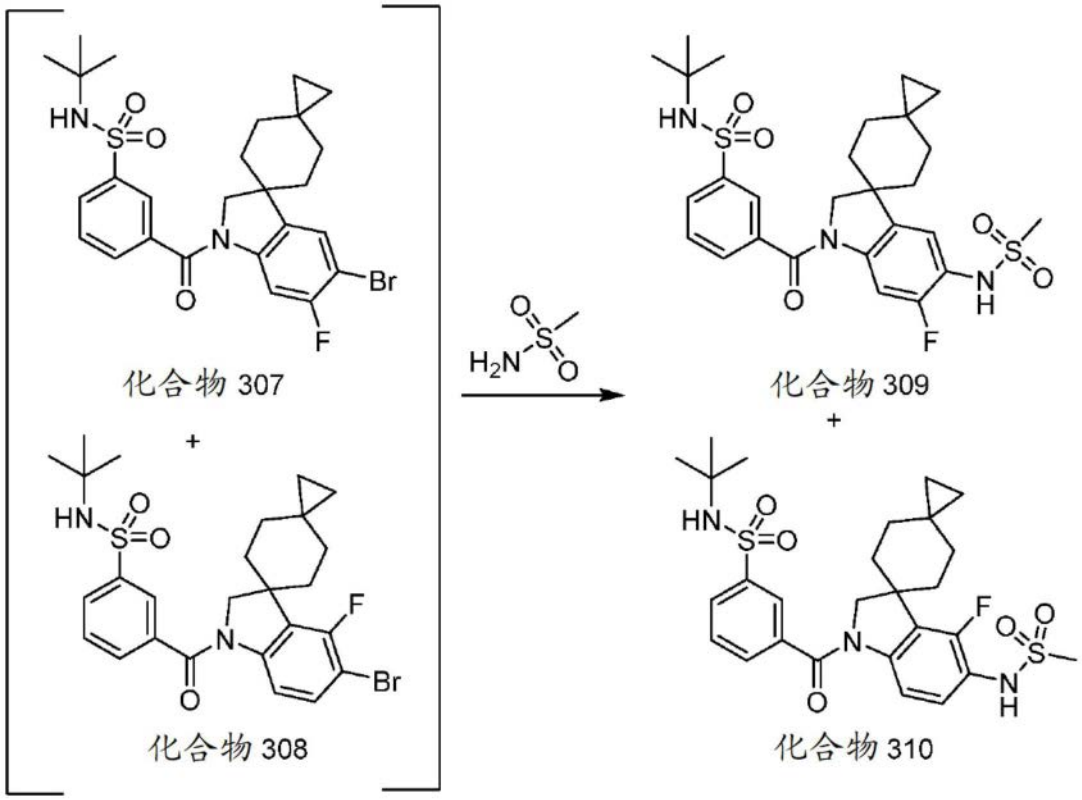
化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 324		化合物 323	
化合物 326		化合物 325	
化合物 327		化合物 143	
化合物 329		化合物 328	
化合物 333		化合物 161	
化合物 361a		化合物 360a	

[0777]

化合物	结构	溴化物	磺酰胺
化合物 361b		化合物 360b	

[0778] 合成N-(叔丁基)-3-(6”-氟-5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺和N-(叔丁基)-3-(4”-氟-5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺

[0779]

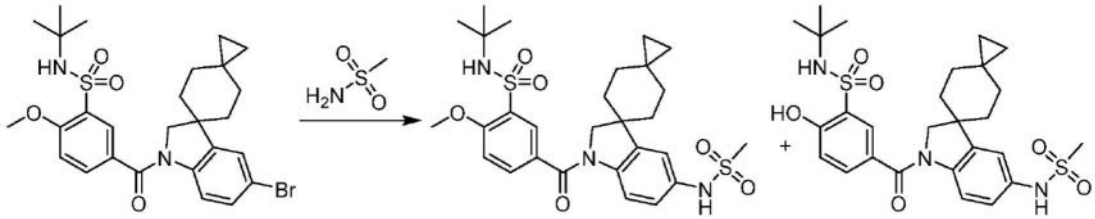


[0780] 将化合物307和化合物308的约3/1混合物(0.55g,1.0mmol)、甲磺酰胺(0.29g,3.0mmol)、CuI(0.11g,0.60mmol)、DMF(5mL)、N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(85mg,0.60mmol)和K_3PO_4(0.64g,3.0mmol)在160℃下搅拌2h。将混合物浓缩,与H_2O(10mL)合并,用EtOAc(2x 10mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(35-65% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(叔丁基)-3-(6”-氟-5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺(化合物309,23.2mg)和N-(叔丁基)-3-(4”-氟-5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺(化合物310,5.1mg)。

[0781] 合成实施例S-002b

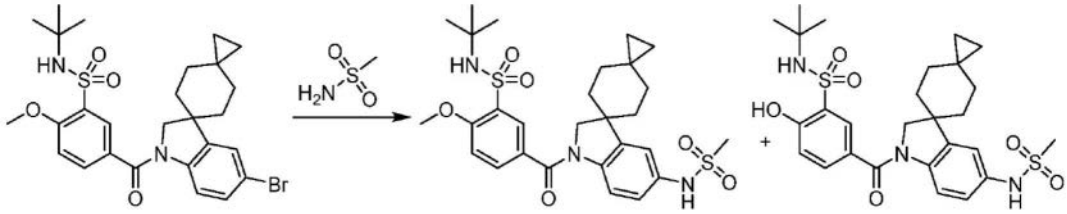
[0782] 合成N-(叔丁基)-2-甲氧基-5-(5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺(化合物297)和N-(叔丁基)-2-羟基-5-(5”-(甲基磺酰

胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(化合物298)。



化合物 296 化合物 297 化合物 298

[0783]

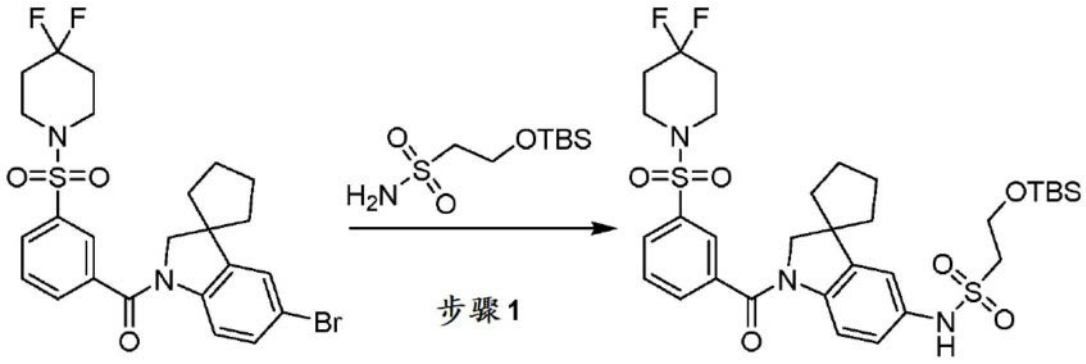


化合物 296 化合物 297 化合物 298

[0784] 将化合物296(0.10g,0.18mmol)、甲磺酰胺(51mg,0.53mmol)、CuI(34mg,0.18mmol)、K_3PO_4(0.11g,0.53mmol)、N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(25mg,0.18mmol)、和DMF(2mL)的混合物在150℃下搅拌1.5h。然后将混合物倒入30mL的H_2O中,用EtOAc(2x 30mL)萃取,并且萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩并通过反相HPLC(C18,30-60% MeCN/水[0.1mM甲酸])纯化,得到13mg的化合物297和26mg的化合物298。

[0785] 合成实施例S-003

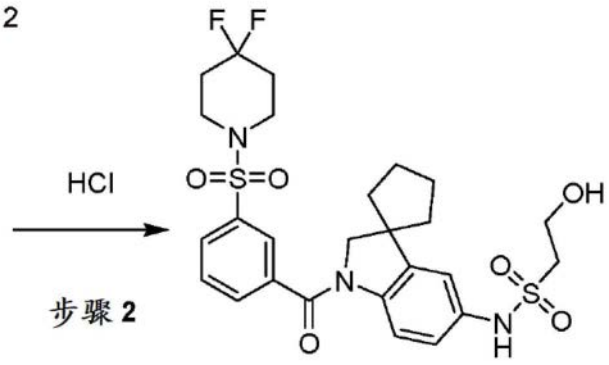
[0786] 合成N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(化合物27)



步骤 1

化合物 2

[0787]



步骤 2

化合物 27

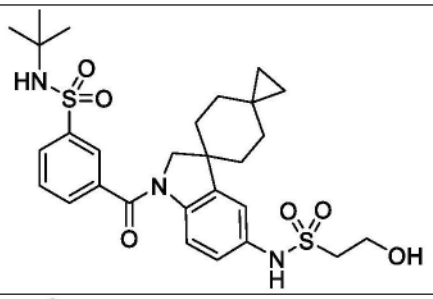
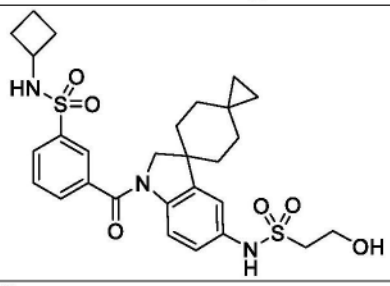
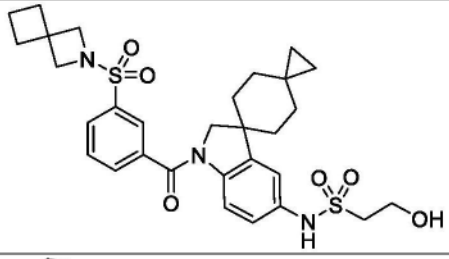
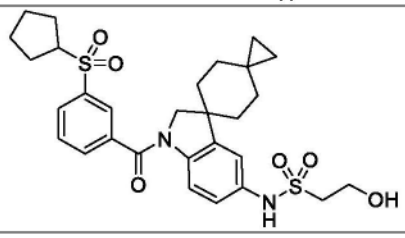
[0788] 步骤1.将化合物2(50mg,93μmol)、2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙烷-1-磺酰胺(33mg,0.14mmol)、CuI(9mg,46μmol)、K_3PO_4(59mg,0.28mmol)和N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(7mg,46μmol)、和DMF(2.0mL)的经脱气混合物在150℃下、在微波反应器中搅拌2h。将混合物倒入水H_2O(30mL)中,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)乙烷-1-磺酰胺(65mg)。

[0789] 步骤2.将2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)乙烷-1-磺酰胺(65mg,93μmol)、MeOH(5.0mL)、和HCl(2M,5.0mL)的混合物在20℃下搅拌1h,浓缩,添加饱和$NaHCO_3$水溶液以使pH达到9。混合物用EtOAc(2x 30mL)萃取,并将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(30-60% MeCN/H_2O[10mM NH_4HCO_3])纯化,得到N-(1'-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)螺[环戊烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(化合物27,8.5mg)。

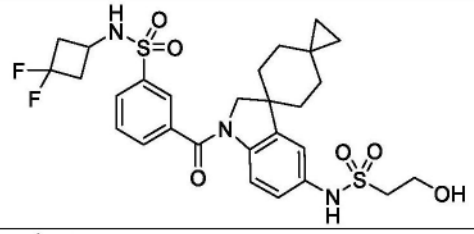
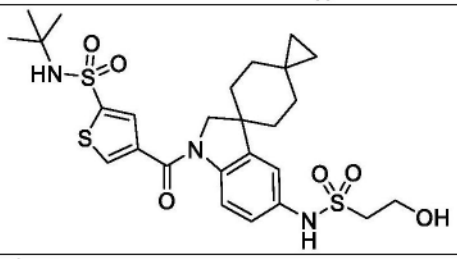
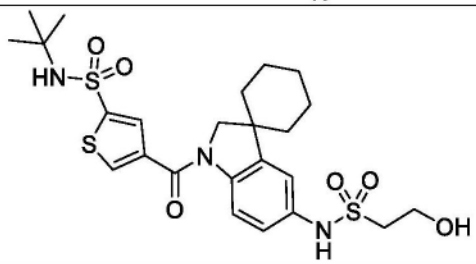
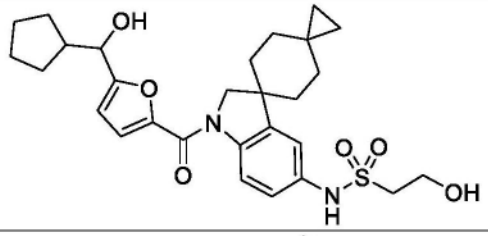
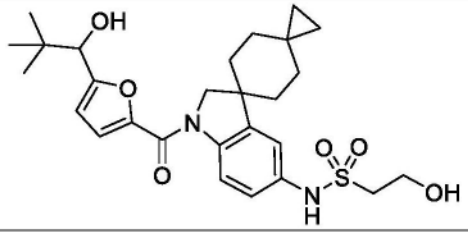
[0790] 表7.1中的化合物以与化合物29相同的方式,从所指示溴吲哚啉和2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙烷-1-磺酰胺制备。

[0791] 表7.1

[0792]

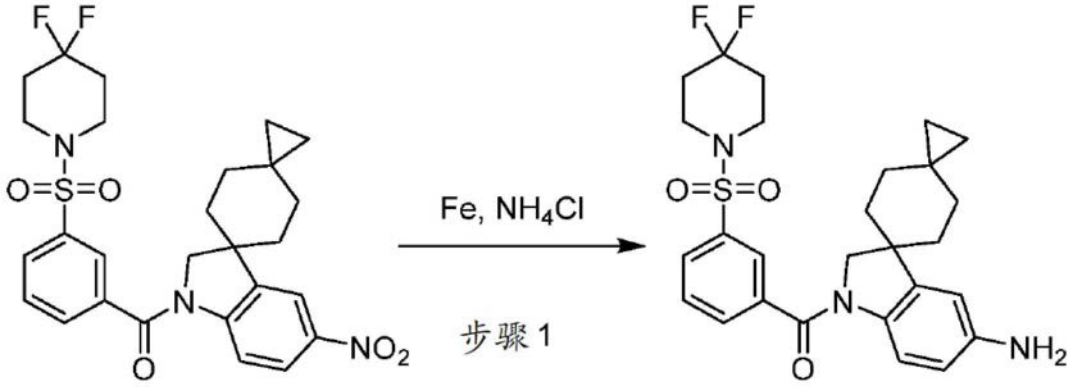
化合物	结构	澳吲哚
化合物 148		化合物 9
化合物 227		化合物 167
化合物 228		化合物 150
化合物 229		化合物 154

[0793]

化合物	结构	溴吲哚
化合物 230		化合物 191
化合物 274		化合物 273
化合物 289		化合物 288
化合物 368		化合物 366
化合物 371		化合物 370

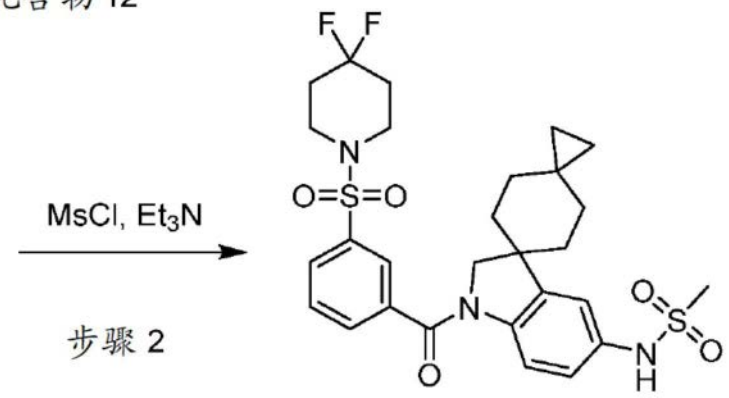
[0794] 合成实施例S-004

[0795] 合成N-(1”-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物28)



化合物 12

[0796]



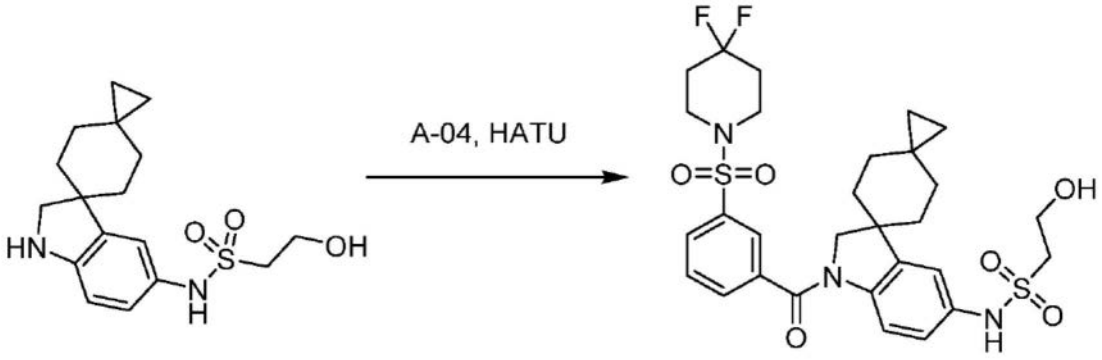
化合物 28

[0797] 步骤1.向化合物12(0.18g,0.33mmol)、和Fe(0.20g,3.6mmol)、EtOH(10mL)、THF(10mL)、和H_2O(4.0mL)的混合物中添加NH_4Cl(0.2g,3.7mmol),并将混合物在80℃下搅拌3h。混合物经由硅藻土过滤,并且滤饼用THF(10mL x 2)和MeOH(10mL x 2)洗涤。将滤液浓缩至约20mL,用EtOAc(30mL)稀释,用H_2O(15mL x 2)、盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩得到(5”-氨基二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-基)(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)甲酮(0.17g)。

[0798] 步骤2.向(5”-氨基二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-基)(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)甲酮(0.15g,0.29mmol)、和Et_3N(880.12mL,0.87mmol)、和CH_2Cl_2(14mL)的混合物中缓慢添加甲磺酰氯(68μg,0.87mmol)和CH_2Cl_2(1.0mL)的混合物,并将混合物在20℃下搅拌2h。将反应混合物倒入冰水中,并用CH_2Cl_2(15mL)萃取,并且萃取物用H_2O(5.0mL x 2)和盐水(5.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过制备型HPLC(40-70% MeCN/水[0.1%甲酸])纯化,得到N-(1”-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物28,55mg)。

[0799] 合成实施例S-005

[0800] N-(1”-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(化合物29)

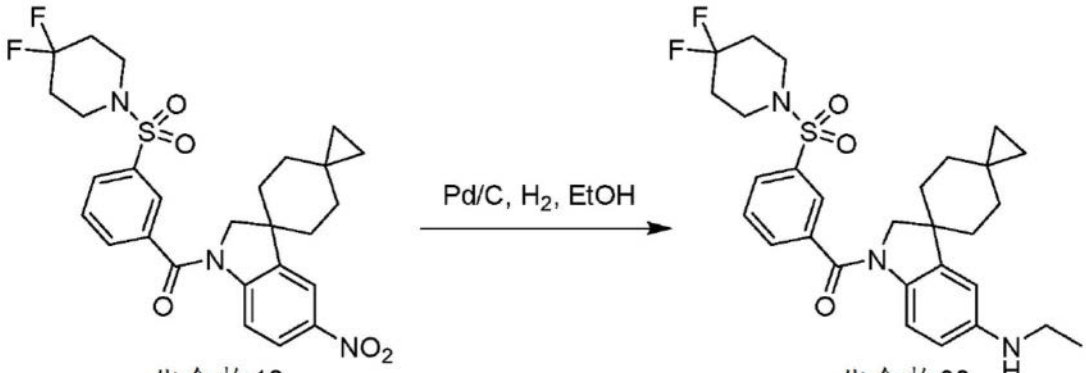
[0801] 

B-08b 化合物29

[0802] 将A-04(16mg,53μmol)、DMF(1.0mL)、HATU(46mg,0.12mmol)和iPr_2NEt(18μg,0.10mmol)的混合物在25℃下搅拌15min,并添加N-{1",2"-二氢二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚]-5"-基}-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(42mg,48μmol)、iPr_2NEt(89μg,0.51μmol)、和DMF(1.0mL)的混合物。在25℃下搅拌5h后,将混合物过滤,并将滤液浓缩,并通过制备型HPLC(20-60% MeCN/H_2O[0.1%甲酸])纯化,得到N-(1"-(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)-2-羟基乙烷-1-磺酰胺(化合物29,2mg)。

[0803] 合成实施例S-006

[0804] 合成(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(5"-(乙氨基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮(化合物30)

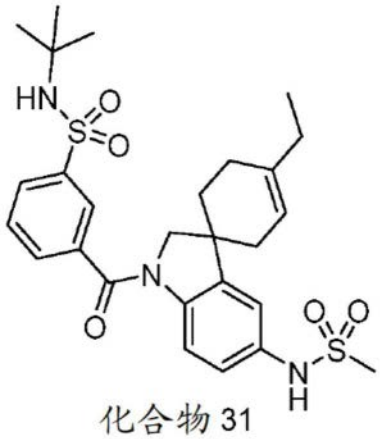
[0805] 

化合物12 化合物30

[0806] 将化合物12(0.15g,0.28mmol)、Pd/C(0.15g,10%)和EtOH(15mL)的混合物在H_2(15psi)、25℃下搅拌12h。混合物用N_2冲洗,经由硅藻土过滤,并将滤液浓缩,并且次要产物通过制备型HPLC(45-80% MeCN/H_2O[10mM NH_4HCO_3])分离,并通过制备型HPLC(35-75% MeCN/H_2O[0.1%甲酸])进一步分离,得到(3-((4,4-二氟哌啶-1-基)磺酰基)苯基)(5"-(乙氨基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-基)甲酮(化合物30,7.9mg)。

[0807] 合成实施例S-007

[0808] 分离N-(叔丁基)-3-(4-乙基-5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-3-烯-1'-羰基)苯磺酰胺(化合物31)

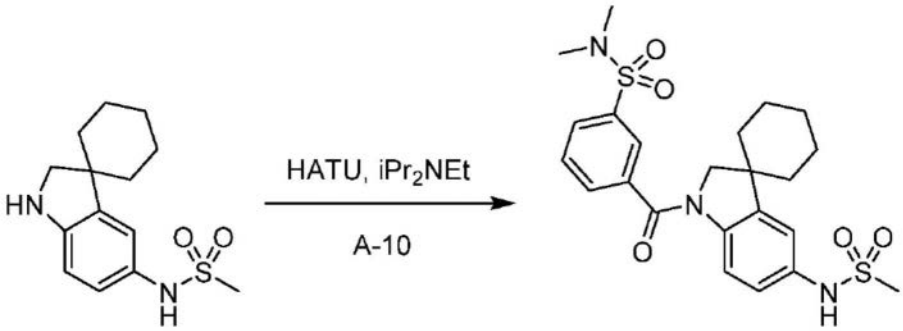
[0809] 

化合物31

[0810] 化合物31在化合物22的纯化期间作为副产物分离:制备型HPLC(40-60% MeCN/H_2O[10mM NH_4HCO_3])。

[0811] 合成实施例S-008

[0812] 制备N,N-二甲基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺(化合物42)

[0813] 

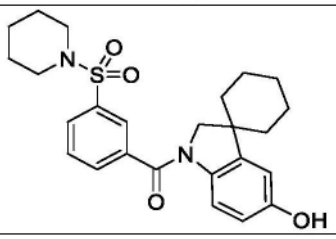
B-13 化合物42

[0814] 向A-10(50mg,0.22mmol)和DMF(3mL)的混合物中添加HATU(0.12g,0.33mmol)和iPr_2NEt(0.11mL,0.65mmol)。20min后,添加B-13(73mg,0.26mmol),并将混合物在60℃下搅拌2h,浓缩,并通过制备型HPLC(45-65% MeCN/H_2O(0.1M HCl))纯化,得到N,N-二甲基-3-(5'-(甲基磺酰胺基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-1'-羰基)苯磺酰胺(化合物42,50mg)。

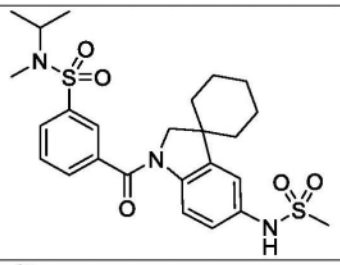
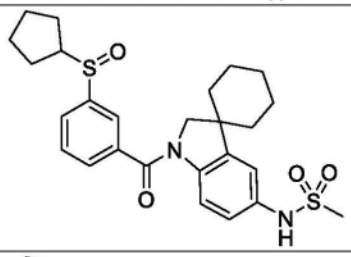
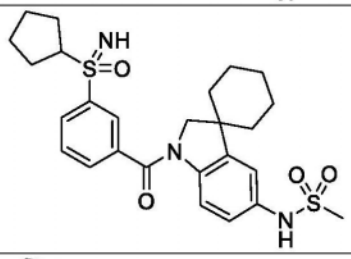
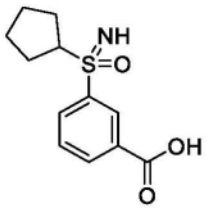
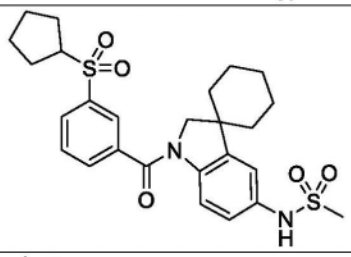
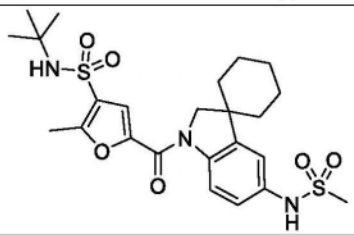
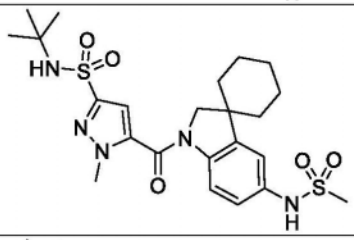
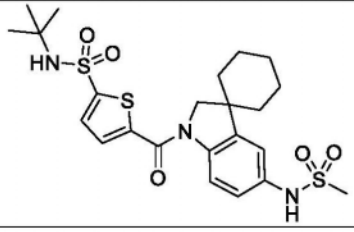
[0815] 表7.2中的化合物以与化合物42相同的方式,从所指示吲哚啉和羧酸制备。

[0816] 表7.2

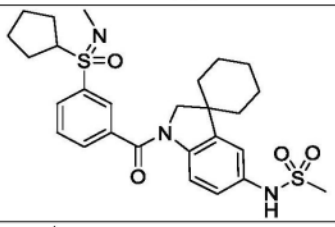
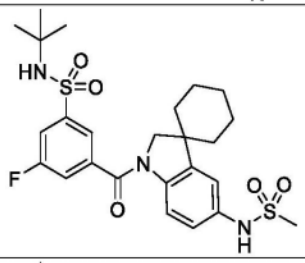
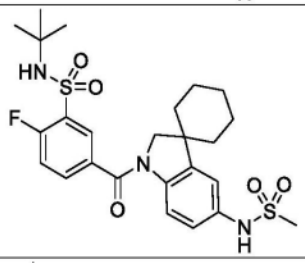
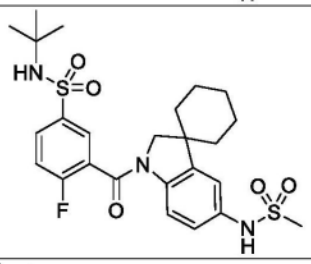
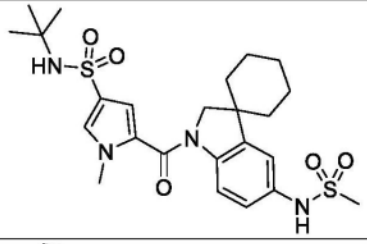
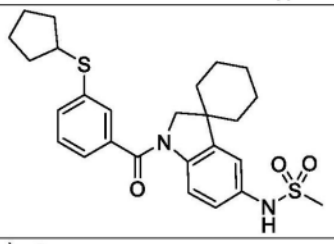
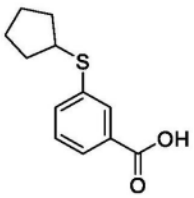
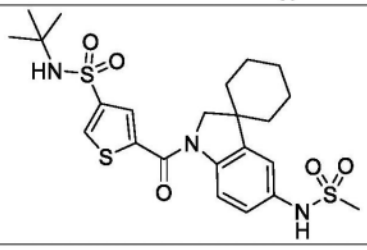
[0817]

化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 166		B-15	A-14

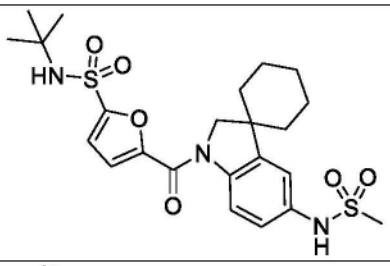
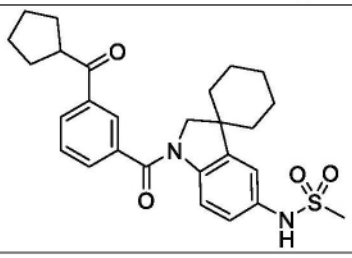
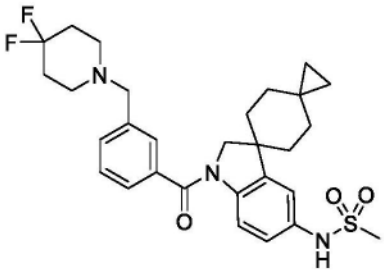
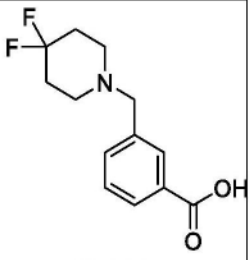
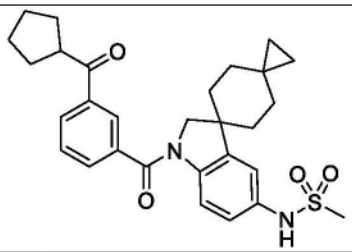
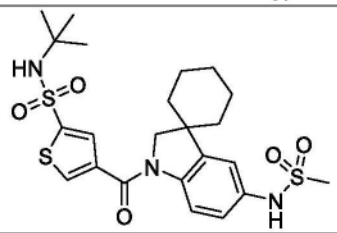
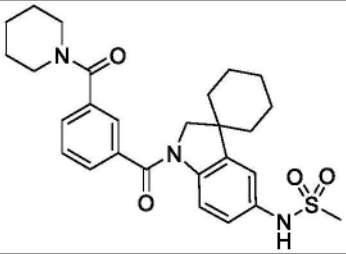
[0818]

化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 55		B-13	A-12
化合物 43		B-13	A-51
化合物 49		B-13	
化合物 50		B-13	A-52
化合物 57		B-13	A-16
化合物 59		B-13	A-15
化合物 60		B-13	A-21

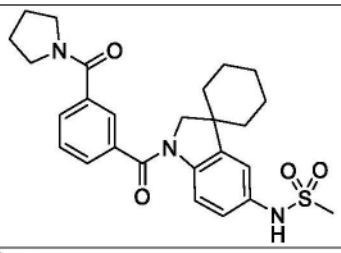
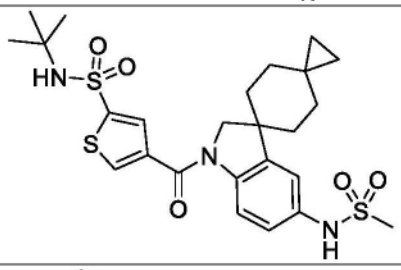
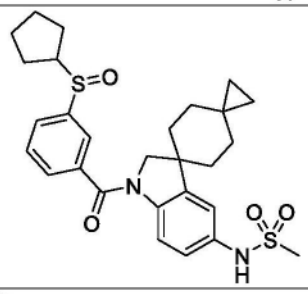
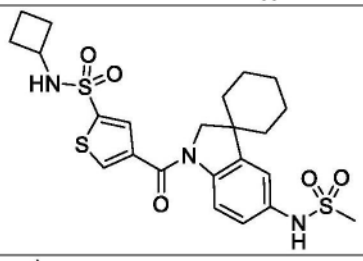
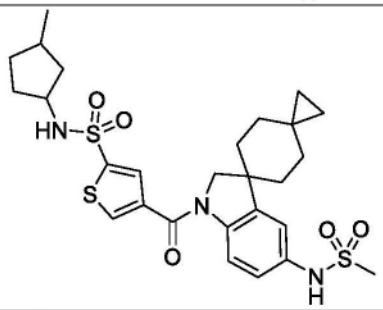
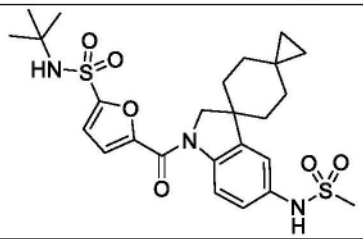
[0819]

化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 67		B-13	A-53
化合物 95		B-13	A-20
化合物 96		B-13	A-22
化合物 97		B-13	A-18
化合物 145		B-13	A-17
化合物 146		B-13	
化合物 147		B-13	A-19

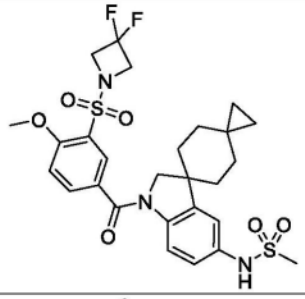
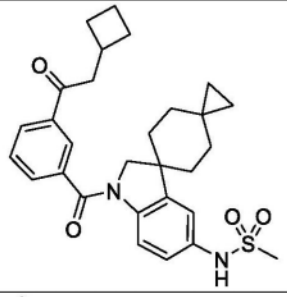
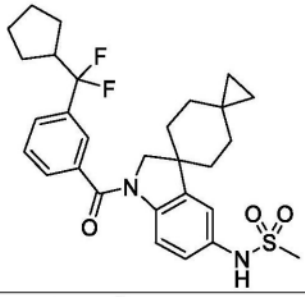
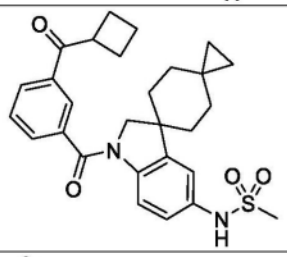
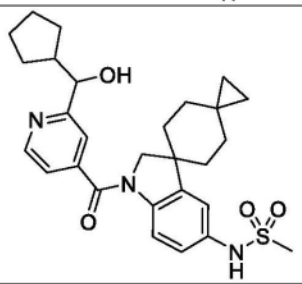
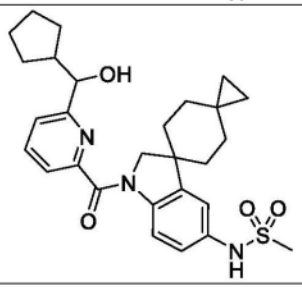
[0820]

化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 149		B-13	A-23
化合物 156		B-13	A-54
化合物 163		B-14	 CAS: 1783412-42-9
化合物 164		B-14	A-54
化合物 231		B-09	A-55
化合物 240		B-13	A-01

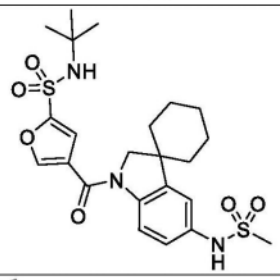
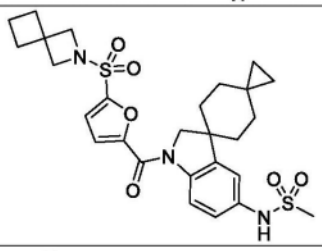
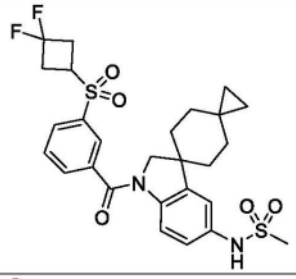
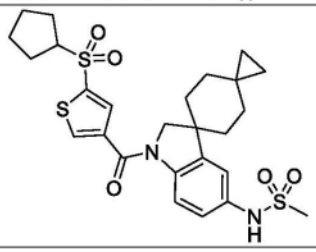
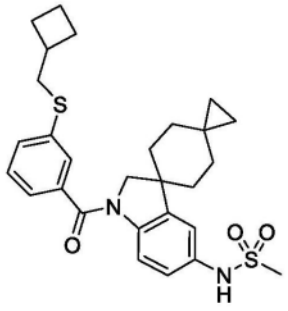
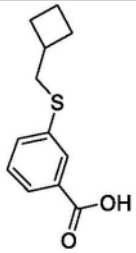
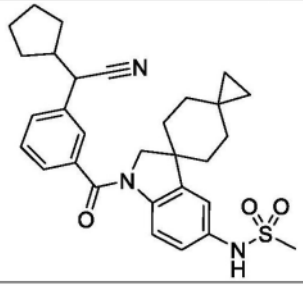
[0821]

化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 241		B-13	A-02
化合物 262		B-14	A-55
化合物 270		B-14	A-51
化合物 284		B-13	A-70
化合物 285		B-14	A-71
化合物 299		B-14	A-23

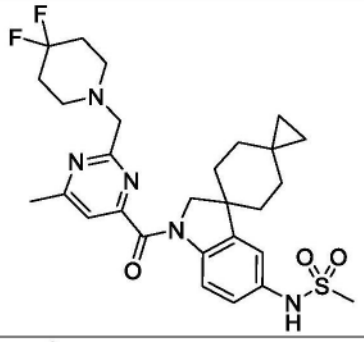
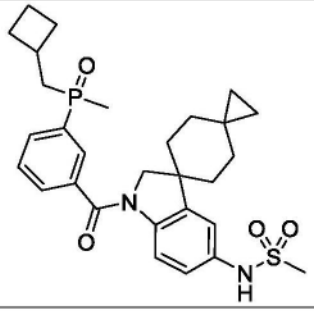
[0822]

化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 302		B-14	A-74
化合物 304		B-14	A-75
化合物 306		B-14	A-76
化合物 312		B-14	A-77
化合物 316		B-14	A-78
化合物 317		B-14	A-79

[0823]

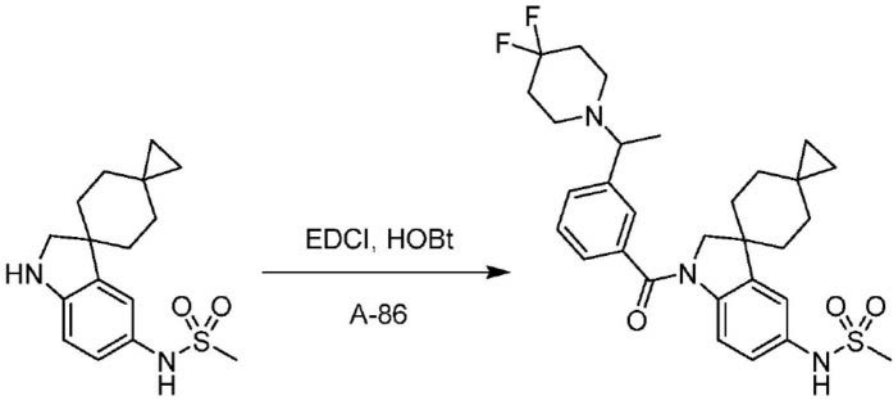
化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 318		B-13	A-80
化合物 321		B-14	A-81
化合物 322		B-14	A-82
化合物 330		B-14	A-83
化合物 334		B-14	 A-84 CAS: 1468983-59-6
化合物 339		B-14	A-85

[0824]

化合物	结构	吲哚啉	羧酸
化合物 343		B-14	A-88
化合物 362		B-14	A-97

[0825] 制备N-(1”-(3-(1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物341)

[0826]



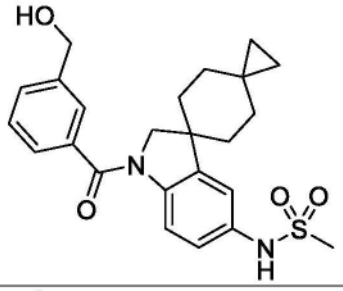
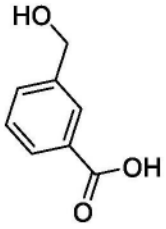
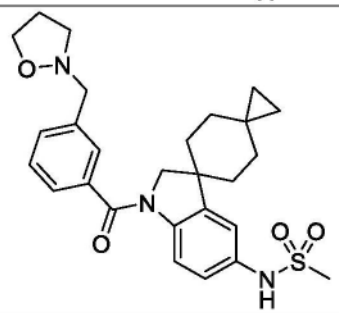
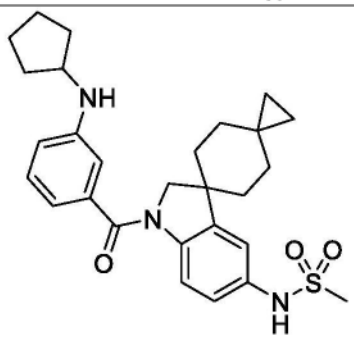
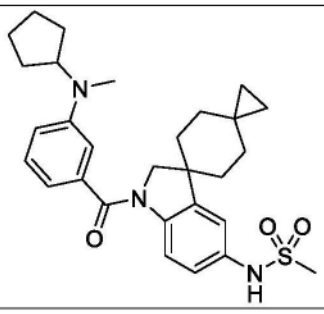
B-14 化合物 341

[0827] 将A-86(0.55g,2.0mmol)、DMF(5.5mL)、Et_3N(0.85mL,6.1mmol)、EDCI(1.4g,7.1mmol)、HOBt(0.96g,7.1mmol)的混合物在20℃下搅拌0.5h,然后添加B-14(0.25g,0.81mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入H_2O(16mL)中,并用EtOAc(2x 16mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,20-55% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(1”-(3-(1-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物341,30mg)。

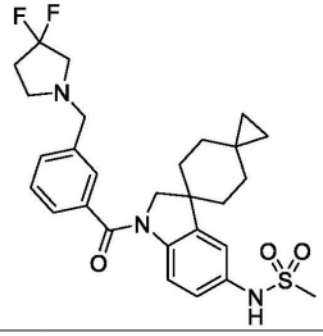
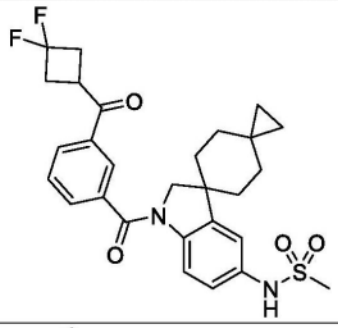
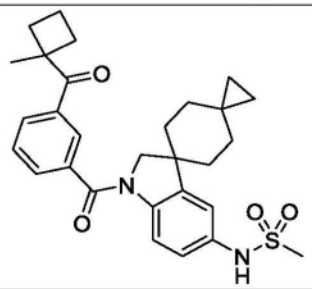
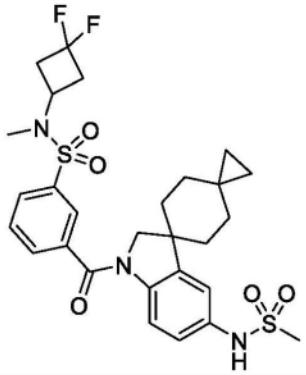
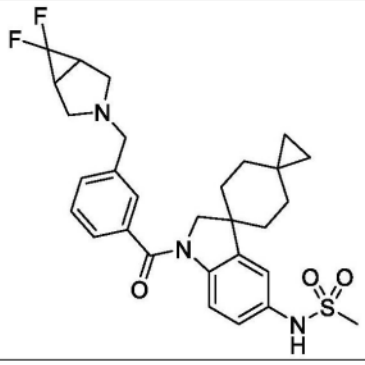
[0828] 表7.3中的化合物以与化合物341相同的方式,从所指示吲哚啉和羧酸制备。

[0829] 表7.3

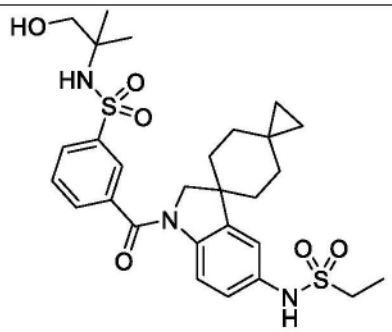
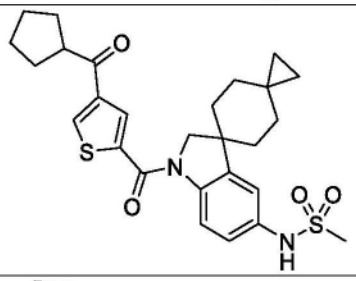
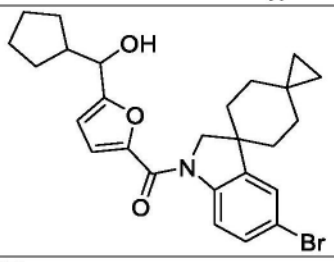
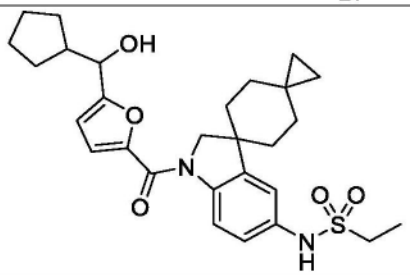
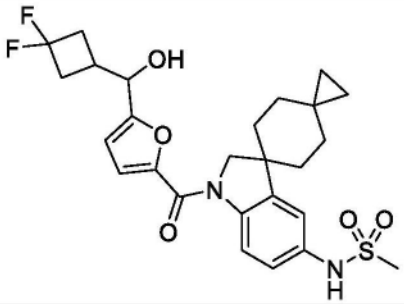
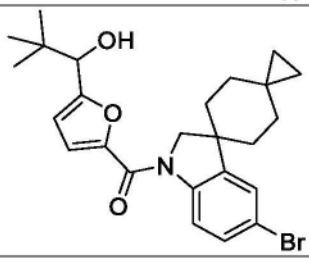
[0830]

代码	结构	羧酸	吲哚啉
实施例 344			B-14
化合物 346		A-89	B-14
化合物 347		A-90	B-14
化合物 348		A-91	B-14

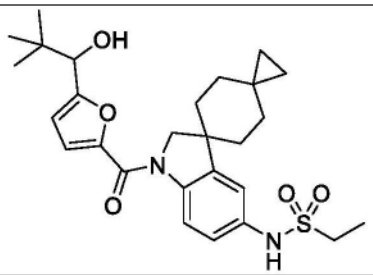
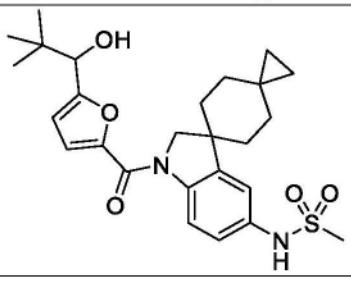
[0831]

代码	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 349		A-92	B-14
化合物 350		A-93	B-14
化合物 353		A-94	B-14
化合物 356		A-95	B-14
化合物 358		A-96	B-14

[0832]

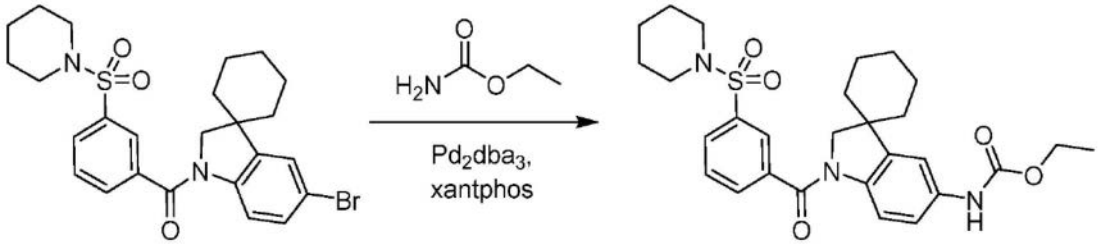
代码	结构	羧酸	吲哚啉
化合物 359		A-49	B-23
化合物 363		A-98	B-14
化合物 366		A-99	B-07
化合物 367		A-99	B-23
化合物 368		A-100	B-14
化合物 370		A-101	B-07

[0833]

代码	结构	羧酸	吲哚啉
化合物372		A-101	B-23
化合物373		A-101	B-14

[0834] 合成实施例S-009

[0835] 制备(1'-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)氨基甲酸乙酯(化合物141)

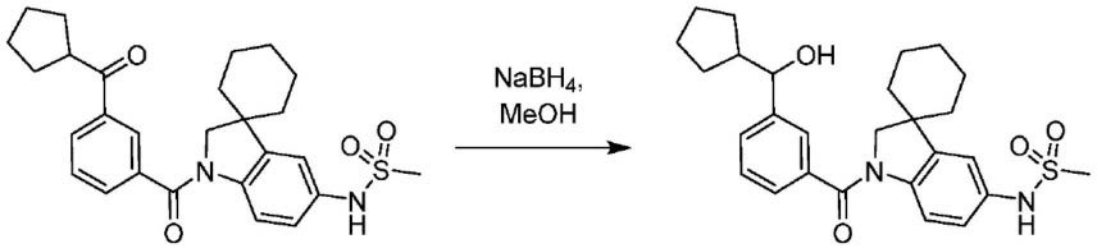
[0836] 

化合物142 化合物141

[0837] 将化合物142(0.20g,0.39mmol)、二噁烷(10mL)、Cs_2CO_3(0.38g,1.2mmol)、$Pd_2(dba)_3$(35mg,39μmol)、Xantphos(22mg,39μmol)和氨基甲酸乙酯(52mg,0.58mmol)的混合物在110℃下搅拌12h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC(70-90% MeCN/H_2O[0.1M HCl])纯化,得到(1'-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)氨基甲酸乙酯(化合物141,21mg)。

[0838] 合成实施例S-010

[0839] 制备N-(1'-(3-(环戊基(羟基)甲基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺(化合物157)

[0840] 

化合物156 化合物157

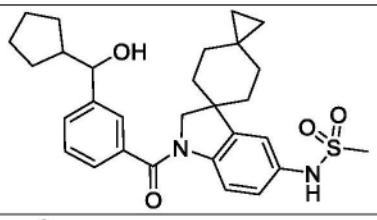
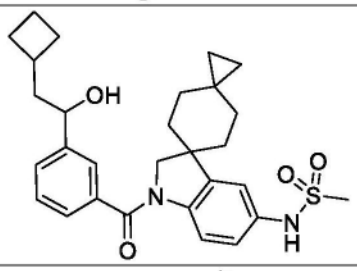
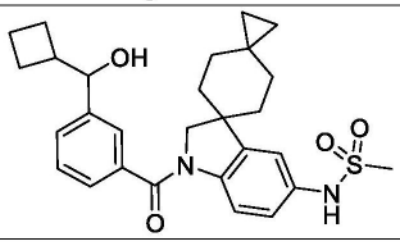
[0841] 将化合物156(0.10g,0.21mmol)、NaBH4(16mg,0.42mmol)、和MeOH(2mL)的经脱气混合物在N_2气氛下、在0℃下搅拌3h。将混合物浓缩并用EtOAc(10mL)萃取。萃取物用水(5mL

x 2)和盐水(3mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过制备型HPLC(42-72%MeCN/H_2O[0.1%甲酸])纯化,得到N-(1'-(3-(环戊基(羟基)甲基)苯甲酰基)螺[环己烷-1,3'-吲哚啉]-5'-基)甲磺酰胺(化合物157,20mg)。

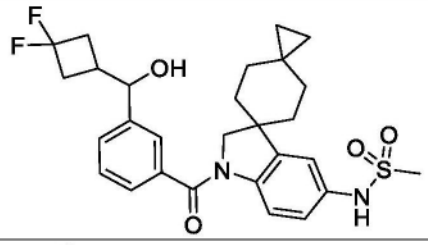
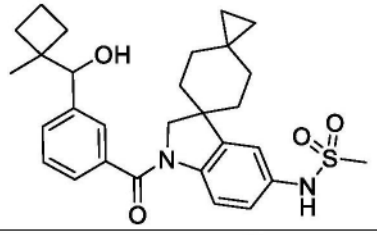
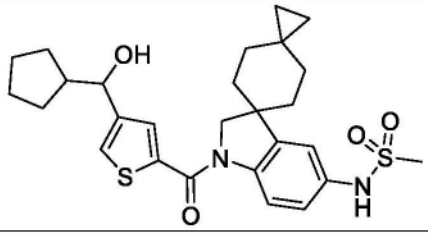
[0842] 表7.4中的化合物以对于合成化合物157所描述的方式,从所指示酮制备。

[0843] 表7.4

[0844]

化合物	结构	酮
化合物 165		化合物 164
化合物 305		化合物 304
化合物 313		化合物 312

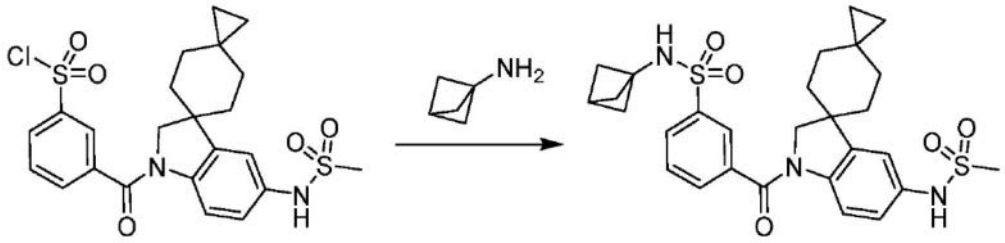
[0845]

化合物 351		化合物 350
化合物 354		化合物 353
化合物 364		化合物 363

[0846] 合成实施例S-011

[0847] 制备N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己

烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺

[0848] 

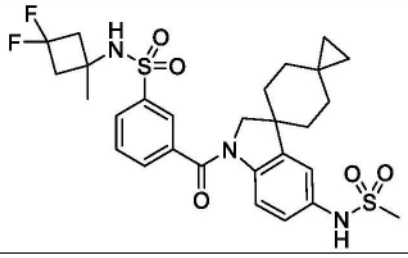
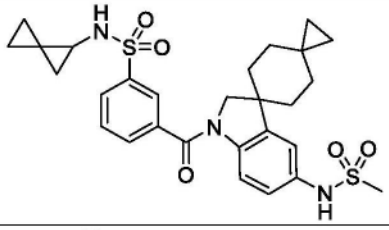
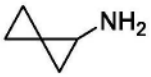
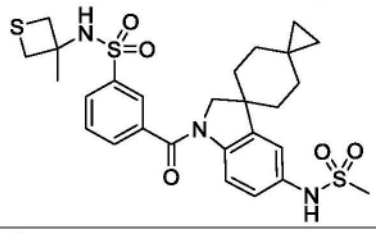
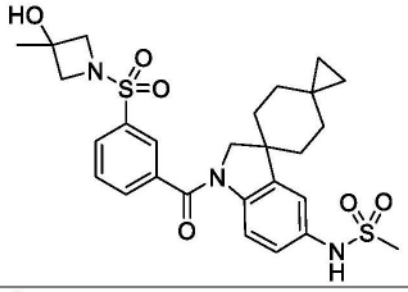
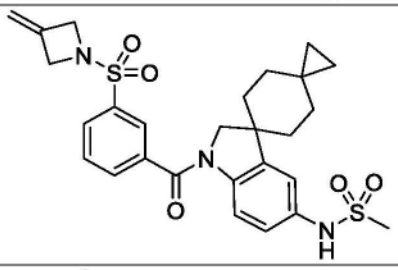
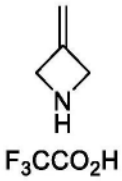
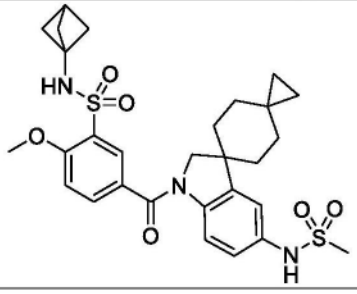
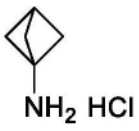
C-01 化合物223

[0849] 向双环[1.1.1]戊-1-胺(16mg,196μmol)、CH_2Cl_2(1.0mL)的混合物中添加Et_3N(82μg,0.59mmol)和C-01(100mg,0.20mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌1h,然后浓缩,并在H_2O(30mL)与EtOAc(2x 30mL)之间分配。将萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(35-65% MeCN/H_2O[0.1%甲酸])纯化,得到N-(双环[1.1.1]戊-1-基)-3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(化合物223,15mg)。

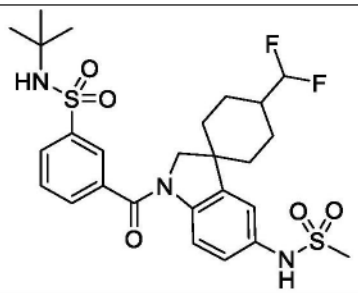
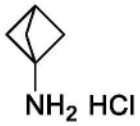
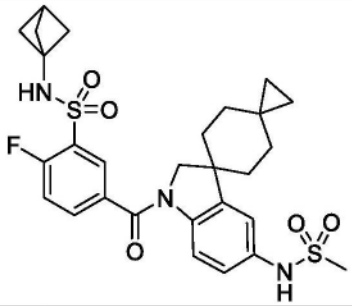
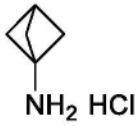
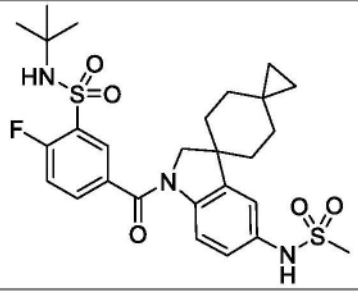
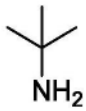
[0850] 表7.5中的化合物以与化合物223相同的方式,从所指示磺酰氯和胺制备。

[0851] 表7.5

[0852]

化合物	结构	磺酰氯	胺
化合物 224		C-01	
化合物 225		C-01	
化合物 226		C-01	
化合物 255		C-01	
化合物 258		C-01	
化合物 311		C-02	

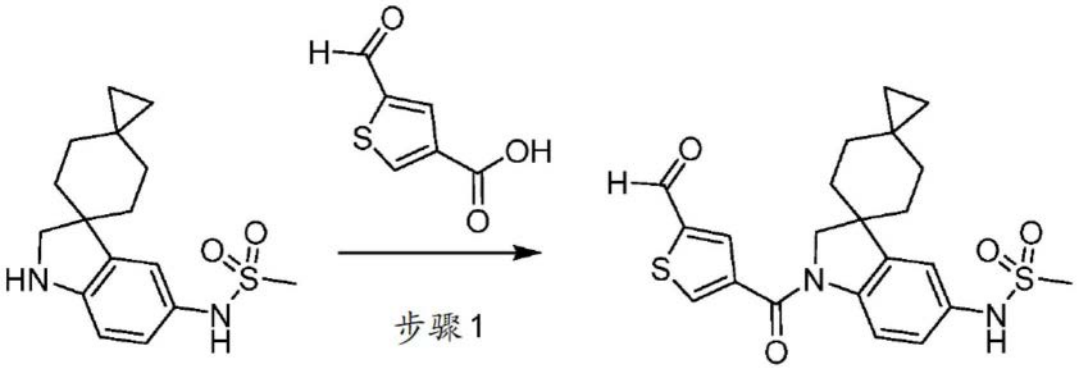
[0853]

化合物	结构	磺酰氯	胺
化合物 336		C-03	
化合物 337		C-04	
化合物 340		C-05	

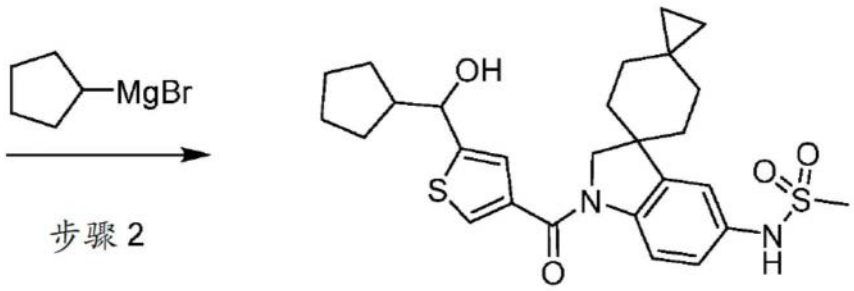
[0854] 合成实施例S-012

[0855] 制备N-(1”-(5-(环戊基(羟基)甲基)噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物301)

[0856]



B-14

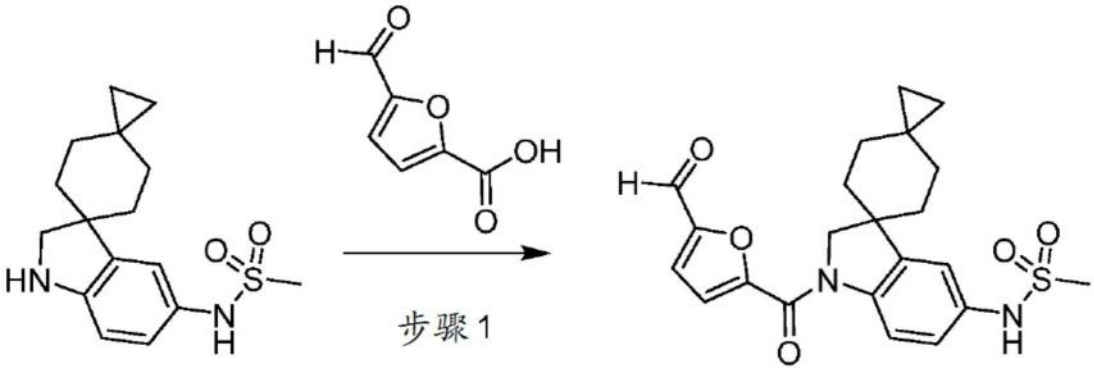


化合物301

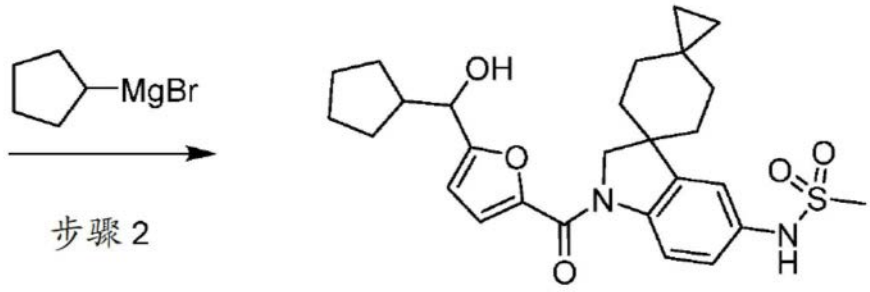
[0857] 步骤1.向5-甲酰基噻吩-3-甲酸(0.12mg,0.74mmol)和DMF(1.5mL)的混合物中添加HATU(0.42g,1.1mmol)、和iPr_2NEt(0.39mL,2.2mmol)。搅拌30min后,添加B-14(0.27mg,0.88mmol),并将混合物在80℃下搅拌1.5h,用H_2O(4mL)稀释,并用EtOAc(10mL x3)萃取。合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc/PE)纯化,得到N-(1”-(5-甲酰基噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(0.31g)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d^6)δppm 10.00-9.91(m,1H)8.14(s,1H)8.08-7.96(m,1H)7.26-7.19(m,2H)7.15-7.00(m,1H)4.08(d,J=6.58Hz,2H)2.98(s,3H)1.27-1.24(m,8H)0.36-0.28(m,4H)。

[0858] 步骤2.向N-(1”-(5-甲酰基噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(0.25g,0.56mmol)和THF(3mL)的混合物中添加溴(环戊基)镁(1M,2.8mL)。将混合物在-70℃下搅拌2,缓慢倒入冰(5mL)中,并用EtOAc(10ml x 3)萃取。合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,45%-75%MeCN/H_2O[NH_4HCO_3])纯化,得到N-(1”-(5-(环戊基(羟基)甲基)噻吩-3-羰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物301,3.5mg)。

[0859] 制备N-(1”-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物352)



[0860] B-14



化合物352

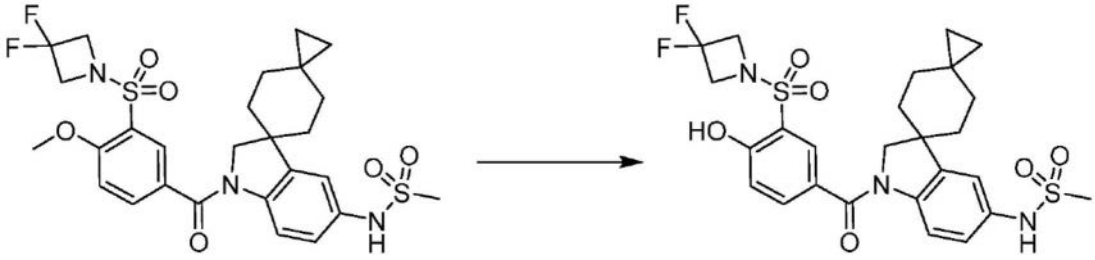
[0861] 步骤1.将5-甲酰基呋喃-2-甲酸(0.20g,1.4mmol)、DMF(3mL)、EDCI(0.55g,2.9mmol)、HOBt(0.39g,2.9mmol)、和iPr_2Net(0.75mL,4.3mmol)的混合物在20℃下搅拌30min,并在20℃下滴加DMF(0.5mL)中的B-14(0.44g,1.4mmol)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入水(20mL)中,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,通过硅胶色谱法(10-50%EtOAc/PE)纯化,得到N-(1”-(3-甲酰基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(0.23g)。

[0862] 步骤2.向N-(1”-(3-甲酰基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(0.20g,0.37mmol)和THF(3mL)的混合物添加溴(环戊基)镁(1M,0.47mL)。将混合物在-60℃下搅拌0.5h,倒入饱和NH_4Cl(5mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,通过制备型HPLC(C18,30-70%MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(1”-(5-(环戊基(羟基)甲基)呋喃-2-羰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物352,7.0mg)。

[0863] 合成实施例S-013

[0864] 制备N-(1”-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-4-羟基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物303)

[0865]

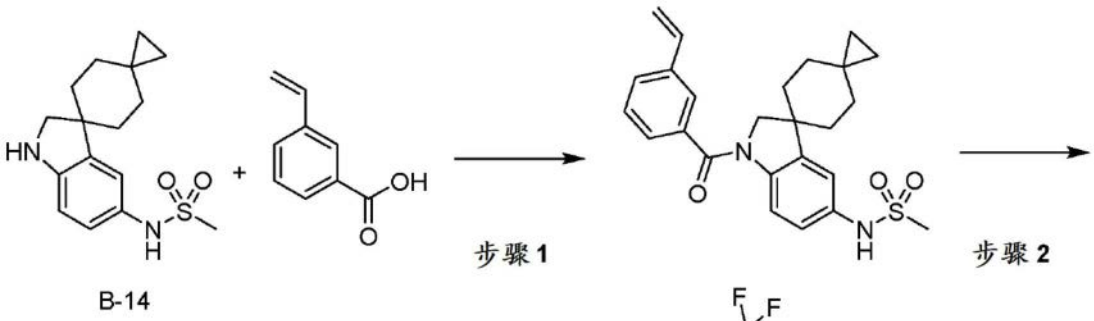


化合物302 化合物303

[0866] 将化合物302(90和40mg,0.15和0.067mmol)、DMF(3和1.3mL)、LiCl(19和8.5mg,0.45和0.20mmol)的两种混合物在160℃下搅拌4h。将混合物合并,并倒入H_2O(10mL)中,并用EtOAc(2x 10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,15-55% MeCN/H_2O[NH_4HCO_3])纯化,得到N-(1"-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)-4-羟基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(化合物303,10mg)。

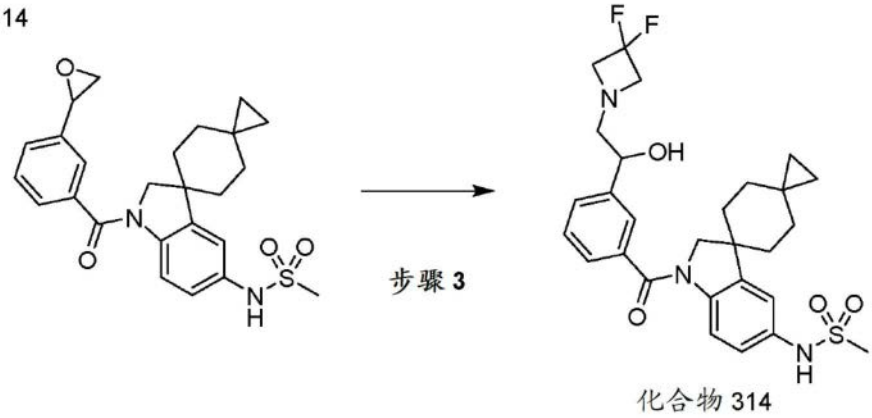
[0867] 合成实施例S-014

[0868] 制备N-(1"-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(化合物314)



B-14

[0869]



化合物 314

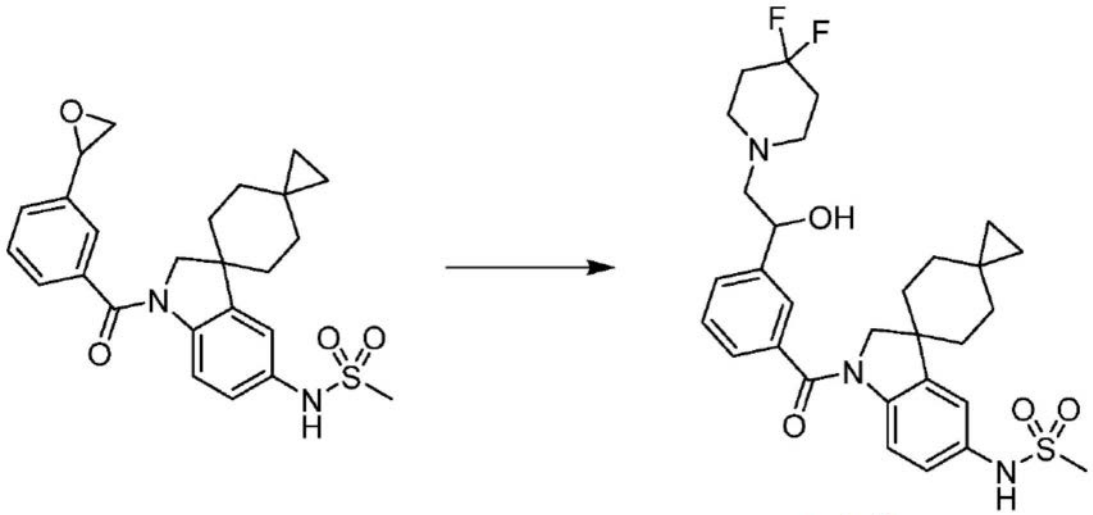
[0870] 步骤1.将3-乙烯基苯甲酸(0.13g,0.89mmol)、DMF(3mL)、B-14(0.30mg,0.98mmol)、HOBt(0.24mg,1.8mmol)、EDCI(0.34g,1.8mmol)、Et_3N(0.37mL,2.7mmol)的混合物在20℃下搅拌2h,然后倒入水(30mL)中,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc/PE)纯化,得到N-(1"-(3-乙烯基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.30g)。

[0871] 步骤2.在0℃下,向N-(1"-(3-乙烯基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.15g,0.34mmol)和CH_2Cl_2(1mL)的混合物中添加m-CPBA(0.14g,0.60mmol,85%纯度)。将混合物在20℃下搅拌12h,倒入Na_2SO_3(1M,30mL)中,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-30% EtOAc/PE)纯化,得到N-(1"-(3-(环氧乙烷-2-基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.10g)。

[0872] 步骤3.将3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(39mg,0.30mmol)、iPr_2NEt(0.10mL,0.60mmol)、EtOH(1mL)、和N-(1"-(3-(环氧乙烷-2-基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(90mg,0.20mmol)的混合物在80℃下搅拌12h。将混合

物浓缩,并通过制备型HPLC(35-65% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(1”-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物314,22mg)。

[0873] 制备N-(1”-(3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物315)

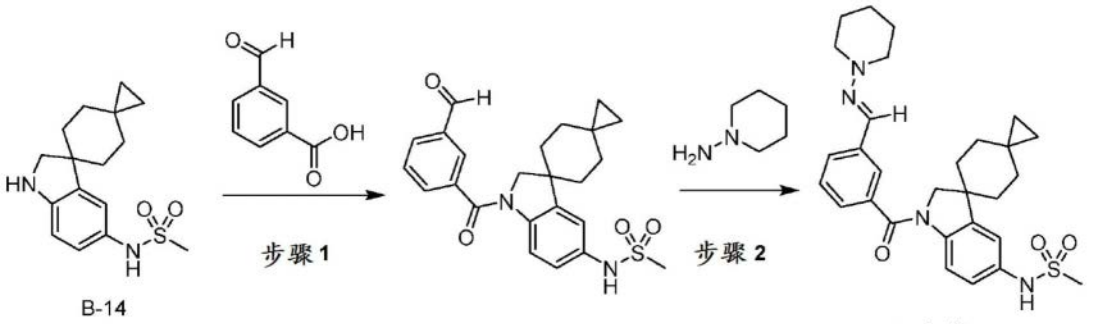
[0874] 

化合物315

[0875] (化合物315)通过对于化合物314所描述的方法,从N-(1”-(3-乙烯基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺和3,3-二氟哌啶盐酸盐制备。

[0876] 合成实施例S-015

[0877] 制备N-(1”-(3-((哌啶-1-基亚氨基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物318)

[0878] 

B-14

化合物318

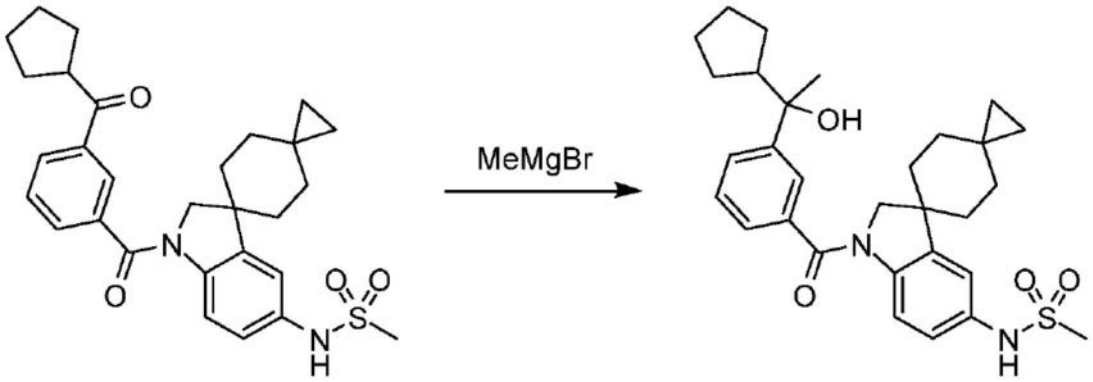
[0879] 步骤1.3-甲酰基苯甲酸(0.20、0.10、和0.10g,1.3、0.65、和0.65mmol)、THF(10、5、和5mL)、EDCI(0.51、0.25、和0.25g,2.7、1.4、和1.4mmol)、HOBt(0.36、0.18、和0.18g,2.7、1.4、和1.4mmol)、Et_3N(0.56、0.28、和0.28mL,4.0、2.0、和2.0mmol)的三种混合物在20℃下搅拌0.5h,然后将B-14(0.41、0.21、0.21g,1.3、0.65、和0.65mmol)添加至混合物,并将其在20℃下搅拌12h。将混合物合并,倒入水(20mL)中,并用CH_2Cl_2(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na2SO4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(20-100% EtOAc/PE)纯化,得到N-(1”-(3-甲酰基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(0.36g)。

[0880] 步骤2.将N-(1”-(3-甲酰基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚

啉]-5”-基)甲磺酰胺(0.31g,0.73mmol)、EtOAc(3mL)、TFA(81μg,1.1mmol)、和哌啶-1-胺(0.47g,4.4mmol)的混合物在80℃下搅拌12h。将混合物浓缩,添加至水(30mL)中,并用EtOAc(2x 30mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,40-80% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(1”-(3-((哌啶-1-基亚氨基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(0.17g)。

[0881] 合成实施例S-016

[0882] 制备N-(1”-(3-(1-环戊基-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物331)

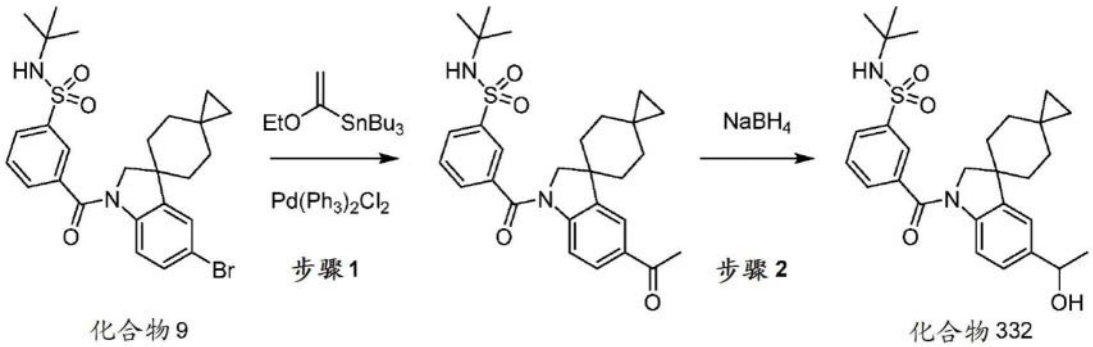
[0883] 

化合物164 化合物331

[0884] 在0℃下,向THF(1mL)中的化合物164(50mg,99μmol)中添加MeMgBr(3M,99uL,0.30mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h,倒入H_2O(3mL)中,浓缩,并通过制备型HPLC(40-80% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(1”-(3-(1-环戊基-1-羟乙基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物331,6mg)。

[0885] 合成实施例S-017

[0886] 制备N-(叔丁基)-3-(5”-(1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺(化合物332)

[0887] 

化合物9 化合物332

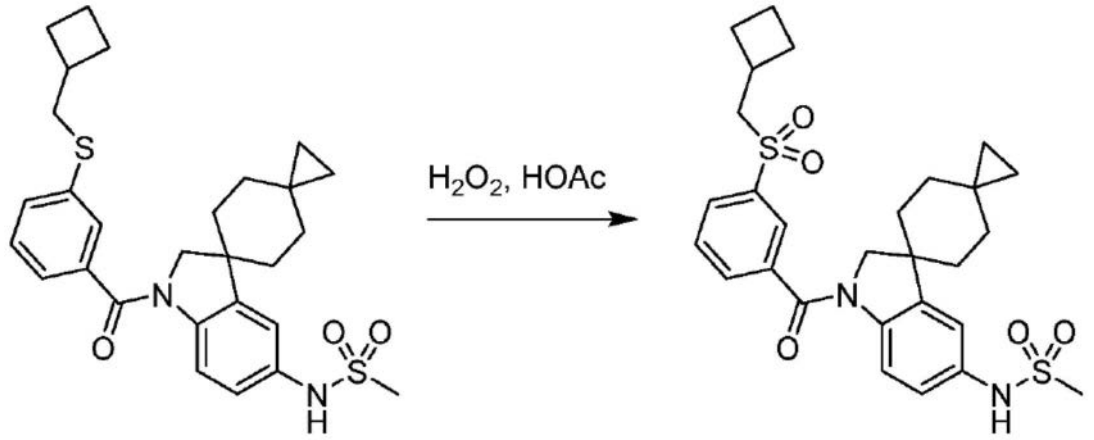
[0888] 步骤1.将化合物9(0.20g,0.38mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.19mL,0.56mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(53mg,75μmol)、CsF(0.11g,0.75mmol)、和二噁烷(4mL)的经脱气混合物在130℃下、在N_2气氛下搅拌2h。添加KF(0.10g)于H_2O(20mL)中的溶液,并将混合物在20℃下搅拌0.5h。混合物用EtOAc(20x 2mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法(0-50% EtOAc/PE)纯化,得到3-(5”-乙酰基二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺(0.11g)。

[0889] 步骤1.在0℃下,向3-(5”-乙酰基二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-

羰基)-N-(叔丁基)苯磺酰胺(0.11g,0.22mmol)和MeOH(10mL)的混合物中缓慢添加$NaBH_4$(25mg,0.67mmol)。将混合物在0℃下搅拌3h,倒入饱和NH_4Cl(20mL)中,并用EtOAc(2x10mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,45-75% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(叔丁基)-3-(5"-(1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1'-环已烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(化合物332,25mg)。

[0890] 合成实施例S-018

[0891] 制备N-(1"-(3-((环丁基甲基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环已烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(化合物335)

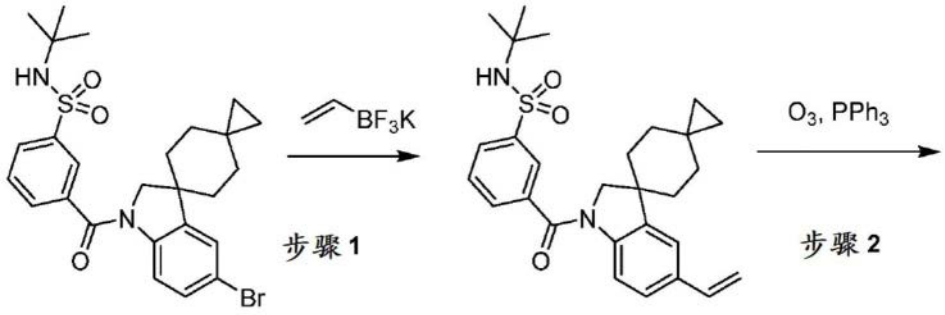
[0892] 

化合物334 化合物335

[0893] 将化合物334(0.20g,0.39mmol)、HOAc(2mL)、和30% H_2O_2(0.11mL,1.2mmol)的混合物在20℃下搅拌2h。混合物与饱和Na_2SO_3(20mL)和H_2O(30mL)合并,并用EtOAc(2×30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,35-65% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到呈白色固体的N-(1"-(3-((环丁基甲基)磺酰基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环已烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(化合物335,76mg,35.40%产率,99.00%纯度)。

[0894] 合成实施例S-019

[0895] 制备N-(叔丁基)-3-(5"-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1'-环已烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(化合物338)



化合物 9

[0896]



化合物 338

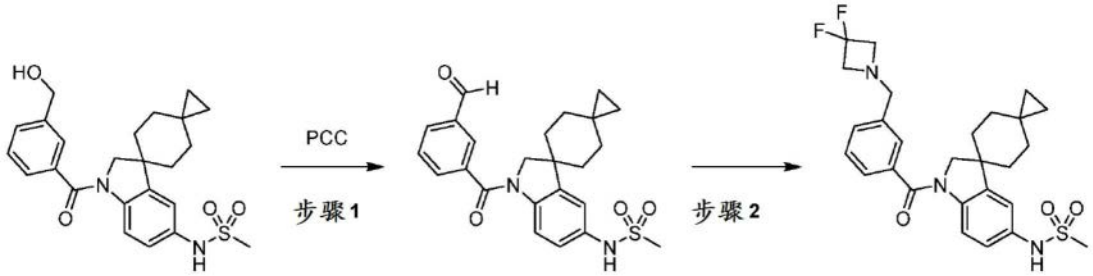
[0897] 步骤1.将化合物9(0.50g,0.94mmol)和KBF_3(乙烯基)(0.63g,4.7mmol)、K_2CO_3(0.65g,4.7mmol)、$PdCl_2$(0.12g,0.66mmol)、和DMSO(5mL)的经脱气混合物在100℃下、在N_2气氛下搅拌3h。将混合物倒入H_2O(20mL)中,用CH_2Cl_2(2x 20mL)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,通过硅胶色谱法(30-50% EtOAc/PE)纯化,得到N-(叔丁基)-3-(5"-乙烯基二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(0.32mg)。

[0898] 步骤2.在0℃下,将N-(叔丁基)-3-(5"-乙烯基二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(0.32g,0.67mmol)、CH_2Cl_2(10mL)、和MeOH(10mL)的混合物用O_3(32mg,669umol,1.0eq)处理0.5小时。在0℃下,溶液用O_2(21mg,669umol,1.0eq)吹扫0.5小时,然后在20℃下,与PPh_3(0.35g,1.3mmol)一起搅拌1h,倒入H_2O(20mL)中,并用CH_2Cl_2(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(30-50%EtOAc/PE)纯化,得到N-(叔丁基)-3-(5"-甲酰基二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(0.25g)。

[0899] 步骤3.在50℃下,向N-(叔丁基)-3-(5"-甲酰基二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(0.15g,0.31mmol)和DMF(2mL)的混合物中添加$TMSCF_3$(89mg,0.62mmol)和CsF(95mg,0.62mmol)。将混合物在50℃下搅拌12h,浓缩,添加至H_2O(30mL),并用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,35-75% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(叔丁基)-3-(5"-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯磺酰胺(化合物338,11mg)。

[0900] 合成实施例S-20

[0901] 制备N-(1"-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(化合物345)

[0902] 

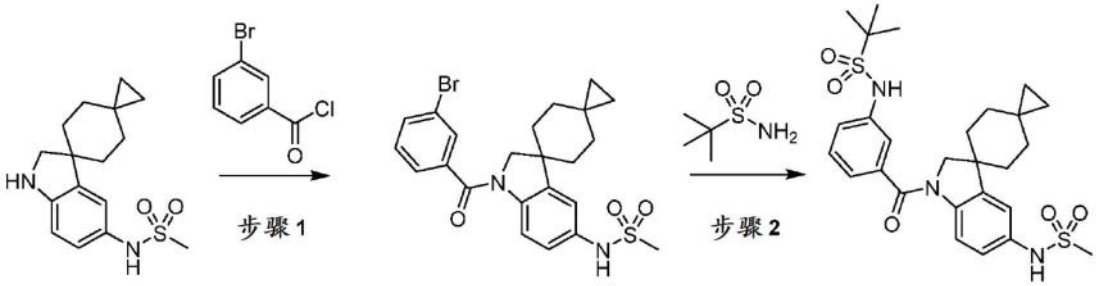
化合物344 化合物345

[0903] 步骤1.将化合物344(0.28g,0.64mmol)、CH_2Cl_2(5mL)、和PCC(0.27g,1.3mmol)的混合物在20℃下搅拌2h,用CH_2Cl_2(10mL)稀释,用H_2O(5mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)、盐水(5mL)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过快速硅胶色谱法(0-50% EtOAc/PE)纯化,得到N-(1"-(3-甲酰基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.18g)。

[0904] 步骤2.将N-(1"-(3-甲酰基苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.10g,0.23mmol)、MeOH(1mL)、THF(1mL)、3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(44mg,0.34mmol)、和HOAc(26μL,0.46mmol)的混合物在20℃下搅拌2h,并添加$NaBH_3CN$(43mg,0.68mmol),并将混合物在20℃下搅拌10h。在0℃下,混合物用H_2O(5mL)处理,并用CH_2Cl_2(10mL)萃取。合并的萃取物用H_2O(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,25-65% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(1"-(3-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(化合物345,6mg)。

[0905] 合成实施例S-21

[0906] 制备2-甲基-N-(3-(5"-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-1"-羰基)苯基)丙烷-2-磺酰胺(化合物355)

[0907] 

B-14 化合物355

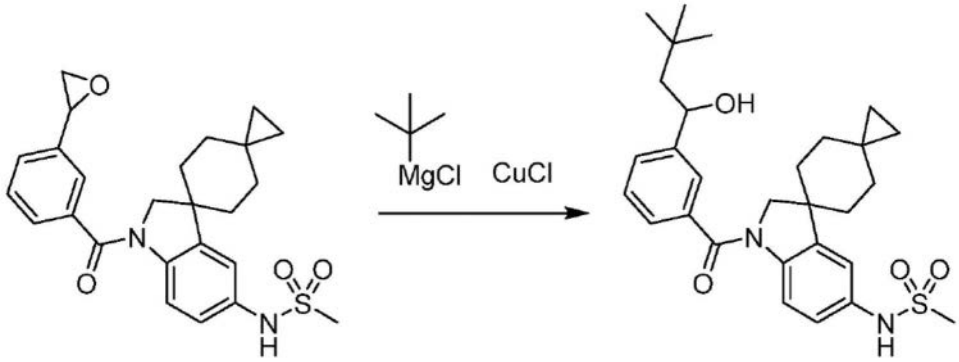
[0908] 步骤1.将B-14(0.20g,0.65mmol)、CH_2Cl_2(4mL)、iPr_2NEt(0.34mL,2.0mmol)和3-溴苯甲酰氯(0.10mL,0.78mmol)的混合物在20℃下搅拌1h,然后浓缩,并倒入水(5mL)中。用EtOAc(10mL x 2)萃取所得混合物,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(10-100% EtOAc/PE)纯化,得到N-(1"-(3-溴苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-基)甲磺酰胺(0.21g)。

[0909] 步骤2.将N-(1"-(3-溴苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1'-环己烷-4',3"-吲哚啉]-5"-

基)甲磺酰胺(0.10g,0.20mmol)、2-甲基丙烷-2-磺酰胺(0.11g,0.82mmol)、CuI(78mg,0.41mmol)、N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺二盐酸盐(88mg,0.41mmol)、K_3PO_4(0.13g,0.61mmol)、和DMF(2mL)的经脱气混合物在160℃下、在N_2气氛下搅拌2h。将混合物倒入水(10mL)中,用EtOAc(10mL x 2)萃取,并且合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,35-65% MeCN/H_2O[NH_4CO_3])纯化,得到2-甲基-N-(3-(5”-(甲基磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯基)丙烷-2-磺酰胺(化合物355,16mg)。

[0910] 合成实施例S-22

[0911] 制备N-(1”-(3-(1-羟基-3,3-二甲基丁基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(化合物357)

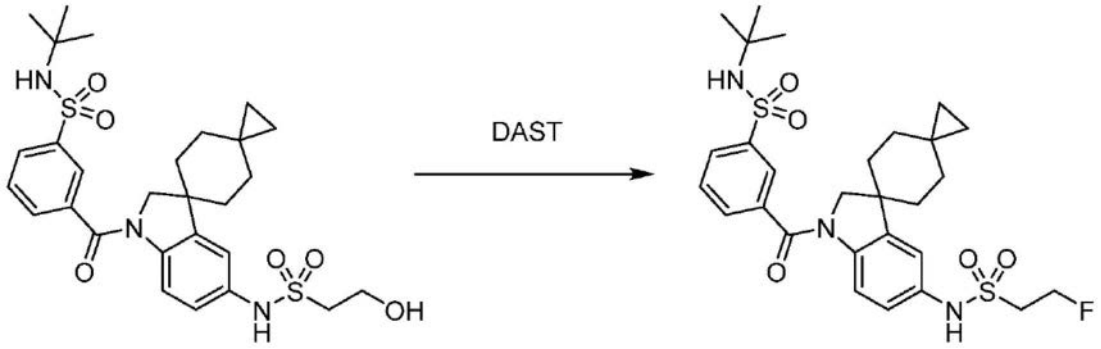
[0912] 

化合物357

[0913] 向N-(1”-(3-(环氧乙烷-2-基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(50mg,0.11mmol)、$CuCl_2$(15mg,0.11mmol)、LiCl(5mg,0.11mmol)、和THF(1mL)的混合物中滴加t-BuMgCl(1M,0.44mL)。将混合物在20℃下搅拌2h,倒入饱和NH_4Cl水溶液(20mL)中,并用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(C18,45-85% MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(1”-(3-(1-羟基-3,3-二甲基丁基)苯甲酰基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-5”-基)甲磺酰胺(8.0mg)。

[0914] 合成实施例S-23

[0915] 制备N-(叔丁基)-3-(5”-((2-氟乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺(化合物365)

[0916] 

化合物148 化合物365

[0917] 在0℃下,向化合物148(50mg,87μmol)于CH_2Cl_2(1.5mL)中的混合物中添加DAST(23

μL,0.18mmol)。将混合物在20℃下、在N_2下搅拌1h,倒入H_2O(30mL)中,并用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,通过制备型HPLC(C18,45-75%MeCN/H_2O[甲酸])纯化,得到N-(叔丁基)-3-(5”-((2-氟乙基)磺酰胺基)二螺[环丙烷-1,1’-环己烷-4’,3”-吲哚啉]-1”-羰基)苯磺酰胺(化合物365,13mg)。

[0918] 表7c描述了特定实施例的异构体的色谱法分离。

[0919] 表7c.

[0920]

化合物	条件	第一	纯度%	第二	纯度%
24	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 15-40% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**24a**	100% (er)	**24b**	99.5% (er)
140	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 45-75% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**140a**	100%	**140b**	99.5%
162	Phenomenex Luna C18 (200 x 40 mm, 10 μm) H_2O [0.1 M 甲酸]中的 30-60% MeCN	**162a**	100%	**162b**	100%
165	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 35% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**165a**	>99.5% (er)	**165b**	98.9% (er)
249	Chiralpak OD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 45% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**(R)-249**	100% (er)	**(S)-249**	98.9% (er)
287	Regis (S,S)-Whelk-O®1 (250mm x 25mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 60% EtOH	**287a**	99.7% (er)	**287b**	97.8% (er)

[0921]

化合物	条件	第一	纯度%	第二	纯度%
305	Chiralcel OD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 44% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**305a**	99.7% (er)	**205b**	99.0% (er)
313	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 35% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**313a**	>99.5% (er)	**313b**	99.2% (er)
316	Chiralcel OD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 45% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**316a**	>99.5% (er)	**316b**	99.7% (er)
317	Chiralcel OD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 40% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**317a**	>99.5% (er)	**317b**	98.7 (er)
333	Phenomenex Luna C18 (100 x 40 mm, 3 μm) H_2O [0.1 M 甲酸]中的 20-60% MeCN	**333a**	100%	**333b**	100%
336	Phenomenex Luna C18 (200 x 40 mm, 10 μm) H_2O [0.1 M 甲酸]中的 45-80% MeCN	**336a**	100%	**336b**	100%

[0922]

化合物	条件	第一	纯度%	第二	纯度%
338	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 27-75% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**338a**	>99.9% (er)	**338b**	99.2% (er)
341	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 25% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**341a**	>99.9% (er)	**341b**	99.8% (er)
351	Chiralpak IC (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 50% [iPrOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**351a**	99.9% (er)	**351a**	99.2% (er)
352	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 40% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**352a**	>99.9% (er)	**352b**	>99.95% (er)
367	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 40% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**367a**	>99.9% (er)	**367b**	>99.9% (er)
368	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 40% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**368a**	>99.9% (er)	**368b**	>99.9% (er)

[0923]

化合物	条件	第一 纯度%	第二 纯度%
371	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 22% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**371a** >99.9% (er)	**371b** 98.6% (er)
372	Chiralcel OJ (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 30% [MeOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**372a** >99.9% (er)	**372b** 99.9% (er)
373	Chiralpak AD (250mm x 30mm, 10μm) 超临界 CO_2 中的 30% [EtOH 中的 0.1% NH_3/H_2O]	**373a** >99.9% (er)	**373b** 99.3% (er)

[0924] 表8.

[0925]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 1	479.2 (M+H)	(DMSO-d^6) δ 7.98 (dt, J = 15.13, 7.44 Hz, 4H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.94 (br t, J = 8.94 Hz, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.15 (br d, J = 5.00 Hz, 4H), 2.14-1.96 (m, 6H), 1.86 (br s, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.56 (br s, 2H)。
化合物 2		(DMSO-d^6) δ 8.11-7.89 (m, 3H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.00 Hz, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.21-3.09 (m, 4H), 2.16-1.98 (m, 4H), 1.91-1.70 (m, 6H), 1.66-1.43 (m, 2H)
化合物 3	461.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.33-7.83 (m, 3H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.45-6.95 (m, 3H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.12 (br d, J = 4.88 Hz, 4H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.87-1.69 (m, 6H), 1.65-1.48 (m, 2H)。

[0926]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 4	501.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 7.88 - 8.27 (m, 4 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 7.31 (br d, J=7.82 Hz, 1 H) 6.98 - 7.30 (m, 1 H) 6.98 - 7.30 (m, 1 H) 3.89 (br s, 2 H) 3.13 (br s, 4 H) 2.01 - 2.12 (m, 4 H) 1.36 - 1.90 (m, 6 H) 0.85 (br d, J=10.64 Hz, 2 H) 0.26 (br s, 4 H)
化合物 6	465.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.21-7.86 (m, 4H) 7.83-7.73 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.88 Hz, 2H) 7.11 (br d, J = 2.25 Hz, 1H), 3.92 (br s, 2 H) 2.98-2.88 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 5 H), 1.55 (br s, 5H), 1.41-1.32 (m, 2H), 0.93-0.79 (m, 2H), 0.33-0.20 (m, 4H)。
化合物 8	451.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.22-7.85 (m, 4H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.18 (br s, 4H), 1.79-1.50 (m, 10H), 0.93-0.78 (m, 2H), 0.34-0.17 (m, 4H)。
化合物 9		(DMSO-d^6) δ 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz 2H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.73- 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 4H), 1.11 (s, 9H), 0.84-0.81 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 0.26 (m, 4H)
化合物 10	453.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.19-7.92 (m, 3H) 7.83 (br d, J = 5.63 Hz, 1H) 7.75-7.60 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.10 (br s, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H),1.81-1.55 (m, 6H), 1.10 (s, 9H) 0.88-0.81 (m, 2H), 0.26 (br s, 4H)
化合物 15	567.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.12-7.91 (m, 4H), 7.87-7.76 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53-7.35 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.71-1.31 (m, 8H), 1.04 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.90-0.73 (m, 3H)
化合物 18	554.0 $(M+H)^+$	(CD_3OD) δ 8.23-7.96 (m, 3H), 7.93 (br d, J = 5.63 Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.32-6.96 (m, 2H), 4.09-3.83 (m, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.96 (br s, 3H), 2.18-2.04 (m, 4H), 1.89 (br s, 6H), 1.80-1.57 (m, 2H)。

[0927]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 19	568.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (br s, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 8.10-7.89 (m, 4H), 7.87-7.75 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.13 (br s, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.14-1.97 (m, 4H), 1.77-1.45 (m, 8H), 1.24 (br s, 1H), 1.13 (br d, J = 14.26 Hz, 1H)
化合物 20	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br d, J = 2.13 Hz, 1H), 8.12-7.84 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.13 (d, J = 1.75 Hz, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.94 (s, 7H), 1.72-1.49 (m, 10H), 1.37 (br d, J = 5.00 Hz, 2H), 0.96-0.79 (m, 2H), 0.35-0.19 (m, 4H)。
化合物 21	544.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.11-7.89 (m, 4H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 2H), 3.90 (br d, J = 2.88 Hz, 2H), 3.22-3.16 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.74-1.49 (m, 10H), 0.94-0.80 (m, 2H), 0.28 (br s, 4H)。
化合物 22	546.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.11-7.91 (m, 3H), 7.88-7.67 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.88 Hz, 2H) 3.88 (br d, J = 1.63 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.74-1.49 (m, 6H), 1.11 (s, 9H), 0.94-0.80 (m, 2H), 0.34-0.18 (m, 4H)。
化合物 23	568.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.67-9.54 (m, 1H), 8.17-7.89 (m, 4H), 7.86-7.73 (m, 1H), 7.02 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.96-3.75 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 6H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.47-1.28 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 1H), 1.07-0.92 (m, 3H)
化合物 24	582.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.24-9.51 (m, 1H), 7.72-8.05 (m, 4H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.19-6.99 (m, 2H), 3.95-3.70 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.77-1.57 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.91-0.76 ppm (m, 3H)

[0928]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 24a	582.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.52 (s, 1H), 8.15-7.89 (m, 4H), 7.86-7.73 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22-7.03 (m, 1H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.14-2.00 (m, 5H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 3H)
化合物 24b	582.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.65-9.54 (m, 1H), 8.12-7.89 (m, 4H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.13-1.96 (m, 5H), 1.74-1.52 (m, 7H), 1.47-1.37 (m, 2H), 0.87-0.75 (m, 3H)
化合物 25	530.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.32-8.09 (m, 1H), 8.03-7.87 (m, 2H), 7.80 (br d, J = 7.25 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.10-6.93 (m, 1H), 6.49-6.37 (m, 1H), 3.99-3.70 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 8H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 0.66-0.56 (m, 1H), 0.39-0.31 (m, 1H)
化合物 26	520.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.32-7.92 (m, 3H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 7.08-6.90 (m, 1H), 6.65-6.43 (m, 1H), 4.85-4.51 (m, 1H), 4.06-3.65 (m, 2H), 3.07-2.91 (m, 3H), 1.71 (br d, J = 11.88 Hz, 10H), 1.28-1.21 (m, 9H)
化合物 27	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.10 (br d, J = 2.13 Hz, 4H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.21-6.94 (m, 2H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.73 (br t, J = 6.57 Hz, 2H), 3.19-3.05 (m, 6H), 2.14-1.99 (m, 4H), 1.92-1.69 (m, 6H), 1.63-1.44 (m, 2H)。
化合物 28	594.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68-9.48 (m, 1H), 8.21-7.88 (m, 1H), 8.15-7.88 (m, 3H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.13 (br d, J = 1.75 Hz, 2H), 4.02-3.79 (m, 2H), 3.13 (br s, 4H), 3.02-2.84 (m, 3H), 2.17-1.97 (m, 3H), 2.15-1.96 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.74-1.48 (m, 1H), 1.67 (br s, 4H), 0.93-0.78 (m, 2H), 0.27 (br s, 3H), 0.37-0.12 (m, 1H)

[0929]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 29	624.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.17 (br d, J = 7.25 Hz, 1H), 8.03-7.89 (m, 2H), 7.84 (br d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.25 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.20-6.99 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 4.13 (br t, J = 4.88 Hz, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.25 (br s, 6H), 2.51 (br s, 1H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.69 (br d, J = 12.26 Hz, 4H), 0.94 (br d, J = 11.76 Hz, 2H), 0.32 (br s, 4H)
化合物 30	544.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.39-8.30 (m, 1H), 8.01-7.83 (m, 3H), 7.82-7.75 (m, 1H), 8.02-7.73 (m, 1H), 6.49 (d, J = 2.13 Hz, 1H), 6.44 (br d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.13 (br s, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 4H), 1.75-1.47 (m, 6H), 1.16 (br t, J = 7.00 Hz, 2H), 1.22-1.03 (m, 1H), 0.83 (br d, J = 12.76 Hz, 2H), 0.41-0.16 (m, 1H), 0.23 (br d, J = 6.13 Hz, 3H)
化合物 31	546.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 7.92-8.02 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 4H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 0.98-0.94 (m, 3H)
化合物 32	622.2 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.38-8.11 (m, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.93 (br d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.84 (br d, J = 7.51 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.26-7.08 (m, 2H), 4.06-3.81 (m, 2H), 3.73 (br d, J = 6.91 Hz, 2H), 3.26 (br t, J = 5.30 Hz, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.18-2.03 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.72 (br d, J = 11.80 Hz, 4H), 1.16 (br t, J = 7.03 Hz, 3H), 0.96 (br s, 2H), 0.33 (s, 4H)
化合物 42	492.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.77-9.41 (m, 1H), 8.15-7.83 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 3.93-3.79 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.64 (s, 6H), 1.79-1.43 (m, 7H), 1.38-0.89 (m, 3H)

[0930]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 43	501.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.14-7.97 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.81 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.19-6.96 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 3H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.67-1.39(m, 12H), 1.34-1.05 (m, 3H)
化合物 45	504.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.31-8.10 (br s, 1H), 8.09-7.95 (m, 2H), 7.85 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10-6.90 (br s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.25-3.68 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.88-1.62 (m, 7H), 1.40-1.10 (m, 3H)
化合物 46	504.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.73-9.40 (m, 1H), 8.18-7.82 (m, 5H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.23-7.00 (m, 2H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.05-2.86 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.74-1.47 (m, 7H), 1.35-1.01 (m, 3H), 0.55-0.44 (m, 2H), 0.41-0.31 (m, 2H)
化合物 48	506.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.35-7.91 (m, 3H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.20-6.92 (m, 2H), 3.97-3.65 (m, 2H), 3.06-2.81 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.58-1.40 (m, 3H), 1.35-1.04 (m, 3H), 1.02-0.87 (m, 6H)
化合物 49	516.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68-9.49 (brs, 1H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 12H), 1.27 (m, 1H), 1.24-1.23 (m, 1H)
化合物 50	517.0 (M+H)+	($CDCl_3$) δ 8.40-7.95 (m, 3H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.11-6.9 (m, 1H), 6.36-6.24 (m, 1H), 4.15-3.75 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 3H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.98-1.64 (m, 14H), 1.31-1.22 (m, 2H)

[0931]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 55	520.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.67-9.51 (m, 1H), 8.10-7.87 (m, 3H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.23-6.99 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.79-2.64 (m, 3H), 1.77-1.47 (m, 7H), 1.34- 1.03 (m, 3H), 0.98-0.81 (m, 6H)
化合物 57	524.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 (brs, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.73-1.49 (m, 6H), 1.44-1.26 (m, 4H), 1.24- 1.13 (m, 9H)
化合物 59	541.3 $(M+NH_4)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69-9.55 (m, 1H), 8.15-7.97 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.78-1.59 (m, 5H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 3H), 1.17 (s, 9H)
化合物 60	526.0 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.10-8.01 (brs, 1H), 7.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.50 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04-7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.78-1.65 (m, 8H), 1.59 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (s, 1H)
化合物 67	530.1 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.25-8.00 (m, 3H), 7.91 (d, J = 7.63 Hz, 1H) 7.83-7.72 (m, 1 H), 7.16-7.08 (m, 1H), 6.54-6.35 (m, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.36-2.11 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 10H), 1.50-0.92 (m,5H)
化合物 70	531.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.15-7.85 (m, 4H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.2-6.92 (m, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.30 (br s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.78-1.70 (m, 2H), 1.70-1.47 (m, 8H), 1.34-1.05 (m, 8H)
化合物 71	532.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.64-9.52 (m, 1H), 8.18-7.84 (m, 4H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.16-7.02 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H), 1.72-1.44 (m, 7H), 1.35-1.02 (m, 4H), 0.84-0.74 (m, 3H)

[0932]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 83	536.1 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.36-8.07 (m, 1H), 8.06-7.90 (m, 2H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.74-7.60 (m, 1H), 7.22-6.90 (m, 2H), 6.69-6.38 (m, 1H), 5.31-5.02 (m, 1H), s3.85 (br d, J = 3.25 Hz, 2H), 3.69-3.48 (m, 3H), 3.42-3.21 (m, 1H), 2.99 (br s, 3H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 1H), 1.71 (br d, J = 11.01 Hz, 7H), 1.38-1.02 (m, 3H)
化合物 95	538.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.15-7.06 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 8H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.13 (s, 9H)
化合物 96	538.1 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.15-8.10 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.76-1.62 (m, 7H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.25 (m, 2H)
化合物 97	538.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.08-8.03 (m, 3H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 9H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.13 (s, 9H)
化合物 107	548.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.15-7.85 (m, 4H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.17-7.01 (m, 2H), 3.95-3.79 (m, 3H), 3.63-3.45 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 1.97 (t, J = 11.13 Hz, 1H), 1.72-1.47 (m, 7H), 1.32-1.11 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.00 Hz, 3H)
化合物 129	544.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.79-9.43 (m, 1H), 8.17-7.90 (m, 4H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.24-6.92 (m, 2H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.77-3.62 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.33-1.20 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H)
化合物 134	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 (br s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.84 (br s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 1.64-157 (m, 6H), 1.20-1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.88~0.85 (m, 2H), 0.27 (br s, 4H)

[0933]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 140	534.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68-9.49 (m, 1H), 8.10-7.92 (m, 3H), 7.89-7.77 (m, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.16-7.02 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 2.95 (d, J = 3.88 Hz, 3H), 1.83-1.33 (m, 9H), 1.13-1.09 (m, 9H), 0.88-0.74 (m, 3H)
化合物 141	526.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.52-9.67 (m, 1H), 8.08-7.85 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 2H), 2.93 (br s, 4H), 1.54 (br s, 11H), 1.42-1.29 (m, 3H), 1.27-1.23 (m, 3H), 1.22-0.99 (m, 2H)
化合物 144	556.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.52-9.51 (brs, 1H), 8.03-7.97 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.83-7.61 (m, 2H), 7.11 (brs, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.04-2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 6 H), 1.15 (s, 9H)
化合物 145	523.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.56 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.04-7.02 (dd, J = 8.69, 1.81 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.68-1.62 (m, 5H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 3H), 1.16 (s, 9H)
化合物 146	485.1 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.48-7.92 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.09-6.88 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.02-3.82 (br s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.09-2.92 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 14H), 1.19-1.14 (m, 2H)
化合物 147	524.1 $(M-H)^-$	(DMSO-d^6) δ 9.61 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.74-1.52 (m, 8H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)
化合物 148	576.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.02-7.96 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.75-3.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 6H), 1.11 (s, 9H), 1.10 (s, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.38-0.18 (m, 4H)

[0934]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 149	510.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.62 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08-7.06 (dd, J = 8.69, 2.06 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.68-1.65 (m, 5H), 1.56-1.52 (m, 3H), 1.34-1.38 (m, 2H), 1.20 (s, 9H)
化合物 151	570.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (s, 1H), 8.06-7.0 (m, 5H), 7.13-7.11 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 2.94 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 8H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.28-0.23 (m, 4H)
化合物 153	572.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59-9.57 (br s, 1H), 8.04-7.96 (m, 4H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.28-4.25 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.76 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 6H), 0.87-0.85 (m, 2H), 0.27 (br s, 4H)
化合物 155	543.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.66-9.57 (br s, 1H), 8.12-8.03 (m, 3H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 10H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.27-0.22 (br s, 4H)。
化合物 157	483.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 (br s, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 5.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.37 (br dd, J = 7.50, 4.50 Hz, 1H), 3.86 (br s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 13H), 1.28-1.22 (m, 5 H)
化合物 159	564.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (br s, 1H), 8.03-7.98 (m, 3H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.14 (s, 9H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.27 (br s, 4H)
化合物 160	572.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 (br s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 1.66-1.56 (m, 6H), 1.10 (s, 9H), 0.91-0.87 (m, 6H), 0.27 (br s, 4H)

[0935]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 162a	570.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 (s, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.98-5.70 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 6H), 1.10-1.05 (m, 11H)
化合物 162b	570.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68 (br s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.95-7.81 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 1H), 6.29-5.99 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.94 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.66-1.53 (m, 6H), 1.11 (s, 9H)
化合物 163	544.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 11.57-11.53 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.04-7.61 (m, 5H), 7.59-7.11 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.14-3.13 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.49-2.32 (m, 4H), 1.66 (m, 6H), 0.89-0.87 (m, 2H), 0.28 (br s, 4H)
化合物 164	507.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ = 9.68 - 9.37 (m, 1H), 8.25 - 8.06 (m, 3H), 7.86-7.84 m, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 - 6.97 (m, 2H), 3.91- 3.80 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.51 (m, 12H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.27 (br s, 4H)
化合物 165	509.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.67 (bs s, 1H), 8.24-8.00 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.19-7.03 (m, 2H), 5.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.77-1.45 (m, 12H), 1.35-1.14 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.27 (br s, 4H)
化合物 165a	509.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68 (br s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.63-7.26 (m, 4H), 7.29-6.80 (m, 2H), 5.25 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.78-1.36 (m, 12H), 1.31-1.23 (m, 2H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.39-0.16 (m, 4H)
化合物 165b	509.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.71 (br s, 1H), 8.22-7.85 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.11-6.90 (m, 2H), 5.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 12H), 1.35-1.18 (m, 2H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.44-0.07 (m, 4H)

[0936]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 166	455.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.39-9.19 (brs, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.92 (m, 4H), 1.75-1.59 (m, 11H), 1.53 (m, 2H), 1.37-0.98 (m, 3H)
化合物 168	544.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.97-7.86 (m, 4H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.94 (m, 3H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.74-1.45 (m, 10H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.13-0.36 ppm (m, 4H)
化合物 170	546.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.56 (brs, 1 H), 7.95 - 7.92 (m, 2 H), 7.85 (m, 1 H), 7.84 - 7.66 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.11 - 3.15 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 1.65 - 1.28 (m, 6 H), 1.22 - 1.28 (m, 2 H), 0.90 - 0.86 (m, 5 H), 0.71 - 0.68 (m, 3 H), 0.27 (m, 4 H)
化合物 172	556.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (s, 1 H), 8.04 - 7.87 (m, 5 H), 7.70 - 7.79 (m, 1 H), 7.14 - 7.10 (m, 2 H), 5.57 - 5.54 (m, 2 H), 3.89 - 3.81 (m, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.35-2.32 (m, 3 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 1.65-1.51 (m, 6 H), 0.87 - 0.85 (m, 2 H), 0.21 - 0.18 (m, 4 H)
化合物 174	546.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.70-9.33 (br s, 1H), 9.01-8.45 (m, 1H), 8.10-7.91 (m, 4H), 7.64-7.83 (m, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 4.36-4.58 (m, 3H), 4.13-4.33 (m, 2H), 3.73-4.00 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.81-1.49 (m, 5H), 0.99-0.79 (m, 2H), 0.39-0.05 (br s, 4H)
化合物 176	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1H), 8.11-7.85 (m, 3H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 3.98 (br s, 2H), 3.39-3.57 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.77-1.53 (m, 10H), 1.44-1.18 (m, 4H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.27-0.14 (m, 4H)
化合物 178	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (s, 1 H) 8.06 - 7.97 (m, 4 H), 7.79 - 7.94 (m, 1 H), 7.74 - 7.72 (m, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.64 - 3.73 (m, 4 H), 2.94 (s, 3 H), 2.06 - 2.16 (m, 1 H), 1.73 - 1.58 (m, 7 H) 1.19 (s, 3 H), 0.77 - 1.00 (m, 2 H) 0.27 (s, 4 H)

[0937]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 180	572.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (s, 1 H), 7.99 - 7.78 (m, 5 H), 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 3.87 (br s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 1.64 - 1.54 (m, 10 H), 1.48 - 1.49 (m, 1 H), 0 1.24-1.09 (m, 6 H), 0.86 (m, 2 H), 0.26-0.23 (m, 4 H)
化合物 182	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (s, 1H), 8.13-8.00 (m, 4H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 10H), 1.28 (s, 3H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.15-0.36 (m, 4H)
化合物 184	572.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (br s, 1 H), 8.09-7.93 (m, 3 H), 7.86 (m, 1 H), 7.74-7.70 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.14-7.11 (m, 2 H), 3.88 (br s, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.21-2.09 (m, 1 H), 1.75-1.56 (m, 11 H), 1.47-1.33 (m, 1 H), 0.88-0.85 (m, 2 H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.26 (m, 4 H)
化合物 186	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (br s, 1 H), 8.11-7.94 (m, 3 H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.74-7.70 (m, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.71-2.59 (m, 1 H), 1.76-1.48 (m, 6 H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 0.89-0.85 (m, 2 H), 0.72 (m, 1 H), 0.21-0.39 (m, 5 H), 0.05-0.20 (m, 2 H), 0.11 (m, 1 H)
化合物 188	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (br s, 1 H), 8.63 (m, 1 H), 7.95 - 7.94 (m, 4 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.15-7.14 (m, 2 H), 4.29 (s, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 1.72-1.57 (m, 6 H), 1.19 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 0.89-0.87 (m,2 H), 0.33-0.18 (br s,4 H)
化合物 190	556.1 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) 8.33 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.70-7.66 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.82-4.77 (m, 1H), 3.93-3.88 (br s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 2H)。2.60-2.55 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 3H), 1.71-1.68 (m, 3H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.33 (s, 4H)

[0938]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 192	580.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 (br s, 1 H), 8.42-7.93 (m, 4 H), 7.78-7.75 (m, 1 H), 7.14-6.96 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.58-3.71 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.74-2.42 (m, 2 H), 2.46-2.34 (m, 2 H), 1.82-1.61 (m, 6 H), 0.95-0.87 (m, 2 H), 0.37 (m, 4 H)
化合物 194	574.2 $(M-H)^-$	(MeOD) 8.19-8.00 (m, 3 H), 7.82 (m, 1 H), 7.74 - 7.70 (m, 2 H), 7.21 - 7.08 (m, 2 H), 3.95 (br s, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 1.84 (m, 2 H) 1.70 (m, 4 H) 1.14 - 1.11 (m, 8 H) 095 - 0.89 (m, 3 H) 0.32 (s, 4 H)。
化合物 196	570.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (br s, 1 H), 8.10-7.94 (m, 4 H), 7.87 (m, 1 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.14-7.15 (m, 2 H), 5.71-5.68 (m,1 H), 5.25-5.22 (m, 1 H), 3.90 (br s, 2 H), 3.71 (br s, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 1.67-1.57 (m, 8 H), 1.39 (m, 2 H), 0.88-0.85 (d, J = 9.6 Hz, 2 H), 0.28-0.26 (m, 4 H)
化合物 198	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (br s, 1 H), 8.11-7.90 (m, 3 H), 7.85 (m, 1 H), 7.74-7.64 (m, 2 H), 7.14-7.13 (m, 2 H), 3.88 (br s, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 1.74-1.66 (m, 6 H), 1.36- 1.28 (m, 2 H), 1.26-1.23 (m, 2 H), 0.85-0.80 (m, 2 H), 0.67-0.65 (m, 6 H), 0.28-0.26 (m, 4 H)
化合物 200	562.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (br s, 1 H), 8.11-7.95 (m, 3 H), 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.77-7.70 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.17-3.16 (m, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 1.67-1.66 (m, 6 H), 0.92-0.86 (m, 5 H), 0.27 (m, 4 H)
化合物 202	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.12-8.11(m, 1H),8.07-8.05 (m, 1H), 7.79 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.88-0.85 (m, 2H) 0.70-0.67 (m, 2H) 0.32 (br s, 4H)

[0939]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 204	562.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1 H), 8.18-8.16 (br d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.96 - 7.92 (m, 4 H), 7.76-7.72 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.08 (m, 2 H), 4.73 - 4.54 (m, 1 H), 3.88 (br s, 2 H), 3.23 - 3.27 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.45-2.41 (m, 2 H) 1.95 - 1.96 (m, 2 H) 1.79 - 1.50 (m, 6 H), 0.88-0.86 (m, 2 H) 0.275 (br s, 4 H)
化合物 206	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58-9.41 (br s, 1 H) 8.58-8.53 (br s, 1 H), 8.19-7.89 (m, 4 H), 7.76 - 7.72 (m, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 4.55 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 4.13 (d, J=6.0 Hz, 2 H), 3.88 (br s, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 1.66 - 1.57 (m, 6 H), 1.41 (s, 3 H), 0.88-0.75 (m, 2 H) 0.27 (br s, 4 H)
化合物 208	562.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.61 (br.s, 1 H), 8.11-7.93 (m, 3 H), 7.86 (m, 1 H), 7.73 - 7.65 (m, 2 H), 7.13-7.09 (m, 2 H), 4.60 - 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.87 (br s, 2 H), 3.29 - 3.27 (m, 1 H), 3.18 - 3.15 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.94 (s, 3H), 1.65 - 1.51 (m, 7 H), 1.12 - 1.29 (m, 1 H), 0.98 - 0.86 (m, 2 H), 0.69 - 0.59 (m, 3 H), 0.27 (br s, 4 H)
化合物 210	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.86 (br d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.73 (t, J = 24.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.03 - 7.18 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.98 - 3.07 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 1.50 - 1.72 (m, 7 H), 0.87 (br d, J = 11.9 Hz, 2 H), 0.74-0.81 (m, 9 H), 0.21 - 0.34 (m, 4 H)
化合物 212	530.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 - 9.53 (m, 1 H), 8.07 - 8.04 (s, 1 H), 8.01 - 7.97 (m, 3 H), 7.78-7.74 (m, 1 H), 7.14 - 7.08 (m, 2 H), 3.98 (br s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.16-2.10 (m, 1 H), 1.77-1.52 (m, 6 H), 0.92-0.87 (m, 2 H), 0.42-0.55 (m, 2 H), 0.34-0.41 (m, 2 H), 0.27 (br s, 4 H)
化合物 214	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69-9.43 (br s, 1 H), 8.15-7.94 (m, 3 H), 7.84-7.79 (m, 2 H), 7.71-7.67 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 3.89 (br s, 2 H), 3.38-3.52 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.58-2.63 (m, 1 H), 1.66 (m, 6 H), 0.87-0.81 (m, 3 H), 0.27 (br s, 6 H), 0.15-0.09 (m, 2 H)。

[0940]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 216	544.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br.s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.05 - 7.87 (m, 3 H), 7.76 - 7.72 (m, 1 H), 7.13-7.09 (m, 1 H), 7.10 (s, 1H), 3.88 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 1.46 - 1.76 (m, 6 H), 1.07 (s, 3 H), 0.89 - 0.86 (m, 2 H), 0.63-0.60 (m, 2 H), 0.41-0.38 (m, 2 H), 0.27 (br s, 4 H)
化合物 218	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (s, 1 H), 8.09-7.90 (m, 4 H), 7.66 - 7.80 (m, 1 H), 7.14-7.10 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 5.00 - 4.91 (m, 1 H), 3.89 - 3.62 (m, 3 H), 3.25 - 3.07 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 1.83 - 2.01 (m, 2 H), 1.66 - 1.51 (m, 7 H), 0.96 - 0.87 (m, 2 H), 0.22 (br s, 4 H)
化合物 220	562.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 (br s, 1 H), 8.09-7.91 (m, 3 H), 7.84 (m, 1 H), 7.75-7.62 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.13-7.09 (m, 2 H), 4.79 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.21 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 1.74-1.50 (m, 6 H), 0.96 - 1.08 (m, 6 H), 0.93-0.80 (m, 2 H), 0.27 (brs, 4 H)
化合物 222	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br.s, 1 H), 8.07 - 7.95 (m, 2 H), 7.94 - 7.88 (m, 3 H), 7.75 - 7.71 (m, 1 H) 7.14-7.11 (m, 1 H), 3.88-3.80 (br s, 2 H), 3.41 - 3.32 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.90 (s, 3 H), 2.27 - 2.25 (m, 2 H), 2.04-1.88 (m, 1 H), 1.66 - 1.56 (m, 8 H), 0.89 - 0.86 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 0.27 (br s, 4 H)
化合物 223	556.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (brs, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.99-7.88 (m, 4H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.71-1.65 (m, 12H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.26 (br d, J = 6.50Hz, 3H)
化合物 224	594.2 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.02 - 8.15 (m, 3 H), 7.79 (br d, J=7.13 Hz, 1 H), 7.65 - 7.69 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 - 7.09 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 5.08 (br s, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H) 2.84 - 2.98 (m, 2 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 1.68 - 1.96 (m, 6 H), 1.49 (s, 3 H), 0.91-0.94 (m, 2 H), 0.32 (br s, 4 H)

[0941]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 225	556.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.56 (brs, 1H), 8.07-7.93 (m, 5H), 7.77 (d, J = 7.6, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.76-152 (m, 6H), 0.99-1.10 (m, 1H), 0.88 (br d, J = 10.9 Hz, 2H), 0.77-0.82 (m, 1H), 0.65-0.76 (m, 4H), 0.27 (br s, 4H)
化合物 226	576.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (s, 1 H) 8.38 - 8.48 (s, 1 H) 7.94 - 8.10 (m, 2 H) 7.83 - 7.93 (m, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 1 H) 7.01 - 7.19 (m, 2 H) 3.80 - 3.96 (s, 2 H) 3.48 - 3.60 (m, 2 H) 2.88 - 3.00 (s, 3 H) 2.68 - 2.74 (m, 2 H) 2.11 - 2.22 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 1.46 - 1.78 (m, 9 H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.12 - 1.30 (m, 1 H) 0.80 - 0.95 (m, 2 H) 0.18 - 0.34 (br s, 4 H)
化合物 227	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 7.99 - 7.91 (m, 2 H), 7.83 (br d, J=7.70 Hz, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.19 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 7.07 (br d, J=8.19 Hz, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 3.78 (t, J=6.60 Hz, 4 H), 3.05 (s, 2 H), 1.97 - 1.93 (m, 2 H), 1.69 - 1.48 (m, 10 H), 0.96 (br d, J=13.20 Hz, 2 H), 0.54 - 0.09 (m, 4 H)
化合物 228	600.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.04-7.94 (m, 4H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 3.91 (ms, 2H), 3.78-3.72 (m, 6H), 3.24-3.18 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 4 H), 1.68-1.55 (m, 8H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.28- 0.23 (m, 4H)
化合物 229	573.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.52 - 9.65 (m,1 H), 7.94 - 8.16 (m, 4 H), 7.76 - 7.86 (m, 1 H), 7.04 - 7.18 (m, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 3.81 - 3.95 (m, 3 H), 3.73 (br t, J=6.32 Hz, 2 H), 3.18 (br t, J=6.44 Hz, 2 H), 1.77 - 1.92 (m, 4 H), 1.50 - 1.72 (m, 10 H), 0.88 (br d, J=9.26 Hz, 2 H), 0.28 (br s, 4 H)
化合物 230	610.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.51 - 8.22 (m, 1 H), 8.22 - 7.84 (m, 4 H), 7.82 - 7.68 (m, 1 H), 7.24 - 6.96 (m, 2 H), 3.97 - 3.81 (m, 2 H), 3.79 - 3.70 (m, 2 H), 3.68 - 3.59 (m, 1 H), 3.23 - 3.13 (m, 2 H), 2.80 - 2.64 (m, 2 H), 2.38 - 2.29 (m, 2 H), 1.78 - 1.46 (m, 6 H), 0.97 - 0.77 (m, 2 H), 0.37 - 0.12 (m, 4 H)

[0942]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 231	534.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 7.81 - 7.91 (m, 2 H) 7.01 - 7.15 (m, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 1.52 - 1.67 (m, 7 H) 1.22 - 1.30 (m, 3 H) 1.19 (s, 9 H)
化合物 233	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (s, 1H), 8.27-8.44 (m, 1H), 7.71-8.12 (m, 4H), 7.64-7.80 (m, 1H), 6.92-7.23(m, 2H), 4.69 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.23-4.39 (m, 1H), 3.77-4.00(m, 2H), 2.95 (s,3H), 2.17-2.34 (m, 2H), 1.84-2.02 (m, 1H), 1.46-1.75 (m, 7H), 0.76-0.98 (m, 2H), 0.15-0.38 (m, 4H)
化合物 235	570.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.09 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.28 (br s, 1H), 5.67 (ddt, J = 9.82, 3.60, 1.67, 1.67 Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 4.03-3.78 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.09 (br d, J = 2.38 Hz, 2H), 1.93-1.63 (m, 8H), 1.26 (s, 1H), 1.02-0.77 (m, 3H), 0.32 (br s, 4H)
化合物 237	592.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.15 - 8.65 (br s, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz 3H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.88-3.90 (m, 2H), 3.67 (s ,4H), 3.00 (s, 3H), 2.29 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.82 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 0.92 - 0.4 (m, 2H), 3.19 (s , 4H)
(R)-化合物 239	562.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.15 - 8.30 (br s, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.10-5.23 (d, J = 53.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.59-3.63 (m , 3H), 3.31-3.32 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.91 - 0.93 (m, 2H), 0.31 (s , 4H)

[0943]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
(S)-化合物 239	562.1 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.12-8.34 (m, 1H), 7.97-8.09 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.96-7.15 (m, 1H), 6.25-6.40 (m, 1H), 5.01-5.35 (m, 1H), 3.75-4.17 (m, 2H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 3H), 0.88-1.00 (m, 2H), 0.24-0.42 (br s, 4H)
化合物 240	532.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (s, 1 H) 7.83 - 8.11 (m, 3 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 6.91 - 7.21 (m, 2 H) 3.76 - 4.00 (s, 2 H) 2.79 - 3.06 (m, 7 H) 1.61 - 1.43(m, 13 H) 1.03 - 1.30 (m, 4 H)
化合物 241	518.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (1 H, br s)) 7.81 - 8.40 (m, 4 H) 7.72 - 7.80 (m, 1 H) 6.78 - 7.25 (m, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 3.19 (br s, 4 H) 2.80 - 3.03 (m, 3 H) 1.41 - 1.90 (m, 11 H) 0.93 - 1.38 (m, 3 H)
化合物 243	504.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72 -7.66 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (s, 4H), 1.09 (s, 9H)
化合物 245	558.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.49 - 9.56 (m, 1 H), 7.91-7.98 (m, 3 H), 7.73 - 7.74 (m, 1 H), 6.99 - 7.12 (m, 2 H), 3.88 - 3.90 (br s, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 1.93 - 2.08 (m, 2 H), 1.56 - 1.75 (m, 6 H), 1.33 (s, 6 H), 0.85 - 0.90 (m, 2 H), 0.18 - 0.35 (m, 4 H)
化合物 247	562.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.12-8.34 (m, 1H), 7.97-8.09 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.96-7.15 (m, 1H), 6.25-6.40 (m, 1H), 5.01-5.35 (m, 1H), 3.75-4.17 (m, 2H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 3H), 0.88-1.00 (m, 2H), 0.24-0.42 (br s, 4H)

[0944]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 249	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (s, 1 H) 7.87 - 8.18 (m, 4 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 7.14 (d, J=2.00 Hz, 2 H) 3.90 (br s, 2 H) 3.41 (dd, J=9.82, 7.19 Hz, 1 H) 3.30 (br s, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 2.72 (dd, J=9.88, 7.50 Hz, 1 H) 1.99 - 2.09 (m, 1 H) 1.87 (td, J=11.73, 6.69 Hz, 1 H) 1.46 - 1.76 (m, 6 H) 1.23 - 1.35 (m, 1 H) 0.88 (br d, J=11.76 Hz, 2 H) 0.80 (d, J=6.63 Hz, 3 H) 0.28 (br d, J=5.63 Hz, 4 H)
化合物 250	517.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.22 - 7.93 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.40 (s ,4H), 2.99 - 2.82 (m, 4H), 1.76 - 1.60 (m, 6H), 1.54 (s, 5H), 1.38 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.33 - 1.09 (m, 3H)
化合物 252	520.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (br s, 1 H), 7.92 - 8.04 (m, 2 H), 7.82 (br d, J=6.85 Hz, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 3.77 - 3.91 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 1.85 - 1.99 (m, 2 H), 1.62 - 1.84 (m, 2 H), 1.30 - 1.42 (m, 2 H), 1.20 - 1.27 (m, 2 H), 1.11 (s, 9 H), 0.92 - 1.04 (m, 3 H), 0.81 - 0.90 (m, 1 H)。
化合物 254	556.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 - 9.63 (br s, 1 H), 7.89 - 8.11 (m, 3 H), 7.75 - 7.83 (m, 1 H), 7.04 - 7.18 (m, 2 H), 3.86 - 3.97 (s, 2 H), 3.42 (br d, J=9.26 Hz, 2 H), 3.11 - 3.21 (s, 2 H), 2.90 - 2.98 (s, 3 H), 1.57 - 1.74 (m, 6 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 0.81 - 0.96 (m, 2 H), 0.46 - 0.56 (m, 1 H), 0.19 - 0.37 (m, 4 H), -0.24 - 0.14 (m, 1 H)。
化合物 255	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 - 9.63 (s, 1 H), 7.93 - 8.12 (m, 4 H), 7.79 - 7.88 (m, 1 H), 7.13 (s, 2 H), 5.64 (s, 1 H), 3.92 (br s, 2 H), 3.50 - 3.66 (m, 4 H), 2.94 (s, 3 H), 1.68 (s, 6 H), 1.16 (s, 3 H), 0.80 - 0.95 (m, 2 H), 0.27 (br s, 4 H)。
化合物 257	566.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (br s, 1 H) 8.13 - 8.02 (m, 3 H) 7.83 (t, J = 7.60, 1 H) 7.11 (d, J=1.60 Hz, 2 H) 4.32 (t, J=12.80 Hz, 4 H) 3.83 - 3.82 (m, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 1.67 - 1.61 (m, 6 H) 0.84 - 0.80 (m, 2 H) 0.26 - 0.22 (m, 4 H)

[0945]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 258	542.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1 H), 8.20-7.94 (m, 4 H), 7.89 - 7.81 (m, 1 H), 7.14 (s, 2 H), 4.95 (s, 2H), 4.41 (br s, 4 H), 4.00 -3.82 (m, 2H), 2.94 (s, 3 H), 1.77-1.49(m, 6H), 0.97-0.80(m, 2 H), 0.38-0.19 (m, 4 H)
化合物 260	544.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (br s , 1 H), 8.14 - 7.91 (m, 4 H), 7.86 - 7.82 (m, 1 H), 7.13 (J = 2.0 Hz, br d, 2 H), 3.92 - 3.86 (m, 4 H), 3.29 - 3.26 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.52 - 2.51 (m, 1 H), 1.68 (br s , 6 H), 0.86 (J = 6.8 Hz, br d, 5 H), 0.27 - 0.24 (m, 4 H)
化合物 261	558.7 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.43 - 9.95 (br s, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 1H), 7.81 - 8.00 (m, 3H), 7.66 - 7.78 (m, 1H), 7.05 - 7.20 (m, 2H), 3.81 - 3.95 (s, 2H), 3.57 - 3.75 (m, 1H), 3.00 - 3.11 (m, 2H), 1.83 - 1.94 (m, 2H), 1.43 - 1.76 (m, 10H), 1.15 - 1.22 (m, 3H), 0.82 - 0.91 (m, 2H), 0.19 - 0.33 (m, 4H)
化合物 262	552.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 - 9.74 (br s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 7.69 - 8.19 (m, 3 H) 6.94 - 7.24 (m, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 1.69-1.76 (m, 6 H) 1.19 (s, 9 H) 0.89-0.90 (m, 2 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 264	555.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.57 (br s, 1 H) 9.28 (br s, 1 H) 8.03 - 7.97 (m, 4 H) 7.82 - 7.78 (m, 1 H) 7.14 - 7.12 (m, 2 H) 3.91 (br s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 1.65 (br s, 6 H) 1.44 - 1.35 (m, 4 H) 0.83 (br s, 2 H) 0.25 (br s, 4 H)
化合物 266	559.2 $(M+H)^+$	(CD_3OD) δ 9.60 (brs, 1 H) 7.94 - 8.03 (m, 2 H) 7.83 (m, 1 H) 7.69 - 7.73 (m, 1 H) 7.57 (m, 1 H) 6.98 - 7.23 (m, 2 H) 3.88 (s, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 1.57 - 1.65 (m, 6 H) 1.36 - 1.50 (m, 2 H) 1.04 (s, H) 0.85 - 0.88 (m, 2 H) 0.71 - 0.74 (m, 3 H) 0.27 (m, 4 H)
化合物 268	552.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87-8.14 (m, 2H), 7.55-7.80 (m, 1H), 7.01-7.27 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.62-1.92 (m, 6H), 1.17 (s, 9H), 0.86-1.02 (m, 2H), 0.31 ppm (br s, 4H)

[0946]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 269	566.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.01-7.24 (m, 2H), 4.19-4.38 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 1.62-1.89 (m, 6H), 1.07-1.29 (m, 12H), 0.92 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 0.31 (br s, 4H)
化合物 270	527.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.64 - 9.54 (m, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 3.99 - 3.79 (s, 2H), 2.97 - 2.91 (s, 3H), 1.94 - 1.75 (m, 4H), 1.72 - 1.64 (m, 4H), 1.61 - 1.49 (m, 6H), 1.44 - 1.36 (m, 1H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.32 - 0.21 (m, 4H)
化合物 272	600.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.81 - 9.58 (m, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.11 - 7.82 (m, 2 H), 7.24 - 7.01 (m, 2 H), 4.58 - 4.31 (s, 2 H), 3.86 - 3.71 (m, 6 H), 3.14 - 2.99 (m, 2 H), 2.16 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m,8 H), 1.67 - 1.61 (m, 2 H), 1.30 - 1.13 (m, 3 H)
化合物 274	582.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.08 - 7.94 (m, 1 H) 7.93 - 7.80 (m, 2 H) 7.18 - 7.01 (m, 2 H) 4.93 (br d, J=2.00 Hz, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 3.73 (br d, J=2.00 Hz, 2 H) 3.19 (t, J=6.75 Hz , 2 H) 1.78 - 1.58 (m, 6 H) 1.20 (s, 9 H) 0.89 (br d, J=10.51 Hz, 2 H) 0.29 (s, 4 H)
化合物 275	566.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.66 (br s,1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.07 (m, 1 H), 7.92 - 7.82 (m, 2 H), 7.13 (d, J=1.97 Hz, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 1.80 - 1.58 (m, 6 H), 1.21 - 1.15 (m, 12 H), 0.88 (br d, J=10.74 Hz, 2 H), 0.29 (s, 4 H)
化合物 277	562.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 - 7.95 (m, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.14 - 1.73 (m, 8H), 1.20 (s, 9H)
化合物 279	576.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 (br s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.03 (br s, 2 H), 7.18 - 7.04 (m, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 3.82 (s, 4 H), 2.95 (s, 3 H), 1.99 - 1.89 (m, 4 H), 1.68 (br s, 8 H), 0.88 (br d, J=5.63 Hz, 2 H), 0.36 - 0.21 (m, 4 H)

[0947]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 281	600.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.67 - 9.49 (m, 1H), 8.65 - 8.52 (m, 1H), 8.14 - 7.91 (m, 2H), 7.21 - 7.01 (m, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 4H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 4H), 1.80 - 1.59 (m, 6H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.41 - 0.20 (m, 4H)
化合物 283	578.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 - 9.51 (m, 1H), 8.56 (br s, 1H,), 8.18 - 8.01 (m, 2H), 7.19 - 7.00 (m, 2H), 4.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H,), 4.18 (d, J = 11.0 Hz, 2H,), 4.06 (s, 2H, s), 3.85 (d, J = 10.9 Hz, 2H,), 2.94 (s, 3H), 2.72 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 - 1.60 (m, 6H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), 0.28 (s, 4H)
化合物 284	524.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.61 - 9.52 (m, 1H), 8.50 - 8.22 (m, 2H), 8.12 - 7.73 (m, 2H), 7.16 - 6.90 (m, 2H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.66 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 10H), 1.36 - 1.12 (m, 3H)
化合物 285	572.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (s, 1 H) 8.15 - 7.91 (m, 3 H) 7.90 - 7.79 (m, 2 H) 7.77 - 7.70 (m, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 3.64 - 3.43 (m, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 2.05 - 1.91 (m, 1 H) 1.84 - 1.45 (m, 9 H) 1.38 - 1.05 (m, 2 H) 0.99 - 0.79 (m, 6 H) 0.27 (br d, J=9.13 Hz, 4 H)
化合物 287	542.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 - 9.54 (m, 1 H) 8.11 - 8.01 (m, 3 H) 7.93 - 7.84 (m, 1 H) 7.78 - 7.71 (m, 1 H) 7.15 - 7.11 (m, 2 H) 4.30 - 4.26 (s, 1 H) 3.96 - 3.83 (s, 2 H) 3.73 - 3.62 (m, 1 H) 2.99 - 2.90 (s, 3 H) 1.95 - 1.83 (m, 2 H) 1.74 - 1.63 (m, 6 H) 1.62 - 1.46 (m, 6 H) 0.96 - 0.80 (m, 2 H) 0.34 - 0.20 (m, 4 H)
化合物 289	556.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.59 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.12 - 7.94 (m, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 1H), 5.28 - 4.60 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.65 (br d, J = 11.7 Hz, 5H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.19 (s, 9H)

[0948]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 291	550.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.71 - 9.45 (m, 1 H), 8.44 - 8.28 (m, 2 H), 7.85 (br s, 2 H), 7.17 - 7.02 (m, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.76 (br s, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.08 - 1.96 (m, 2 H), 1.91 - 1.48 (m, 11 H), 0.88 (br d, J=8.38 Hz, 2 H), 0.29 (br s, 4 H)
化合物 292	631.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.20 - 7.97 (m, 3 H), 7.89 - 7.76 (m, 1 H), 7.75 - 7.62 (m, 1 H), 7.25 - 7.02 (m, 2 H), 4.06 - 3.84 (m, 2 H), 3.27 - 3.17 (m, 2 H), 3.15 - 2.96 (m, 2 H), 2.05 - 1.80 (m, 7 H), 1.78 -1.50 (m, 4 H), 1.33 - 1.11 (m, 9 H), 1.06 - 0.82 (m, 2 H), 0.47 - 0.09 (m, 4 H)
化合物 293	594.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.86 - 9.44 (m, 1 H), 8.55 - 8.22 (m, 1 H), 8.11 - 7.86 (m, 4 H), 7.80 - 7.69 (m, 1 H), 7.20 - 7.01 (m, 2 H), 3.97 - 3.78 (m, 2 H), 3.70 - 3.55 (m, 1 H), 3.10 - 2.97 (m, 2 H), 2.80 - 2.67 (m, 2 H), 2.43 - 2.35 (m, 2 H), 1.76 - 1.49 (m, 6 H), 1.27 - 1.10 (m, 3 H), 0.97 - 0.76 (m, 2 H), 0.37 - 0.14 (m, 4 H)
化合物 295	532.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.62 (br s, 1 H), 8.08 - 7.92 (m, 3 H), 7.80 (br d, J=6.63 Hz, 1 H), 7.74 - 7.63 (m, 2 H), 7.10 (d, J=1.75 Hz, 2 H), 5.34 (br s, 1 H), 3.86 - 3.75 (m, 1 H), 3.74 - 3.61 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.22 - 2.04 (m, 2 H), 2.02 - 1.89 (m, 2 H), 1.87 - 1.75 (m, 1 H), 1.72 - 1.52 (m, 4 H), 1.09 (s, 9 H)
化合物 297	576.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.65 - 9.46 (m, 1 H) 8.03 - 7.93 (m, 1 H) 7.87 (br d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.37 - 7.28 (m, 1 H) 7.25 - 7.18 (m, 1 H) 7.15 - 7.10 (m, 1 H) 7.04 (br d, J=8.88 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.93 (s, 2 H) 2.98 - 2.89 (m, 3 H) 1.74 - 1.56 (m, 6 H) 1.10 (s, 9 H) 0.93 - 0.82 (m, 2 H) 0.36 - 0.20 (m, 4 H)
化合物 298	562.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 11.64 - 10.86 (m, 1 H) 9.64 - 9.45 (m, 1 H) 7.99 - 7.82 (m, 1 H) 7.74 - 7.54 (m, 1 H) 7.23 - 6.81 (m, 4 H) 4.03 - 3.85 (s, 2 H) 3.03 - 2.86 (s, 3 H) 1.75 - 1.56 (m, 6 H) 1.13 (s, 9 H) 0.97 - 0.81 (m, 2 H) 0.37 - 0.16 (m, 4 H)

[0949]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 299	536.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.71 - 9.10 (m, 1 H) 8.43 - 8.31 (m, 1 H) 8.13- 7.95 (m, 1 H) 7.47 - 7.28 (m, 1 H) 7.23 - 6.99 (m, 3 H) 4.40 - 4.17 (s, 2 H) 3.03 - 2.86 (s, 3 H) 1.99 - 1.78 (m, 2 H) 1.75 - 1.56 (m, 4 H) 1.26 - 1.13 (s, 9 H) 0.99 - 0.82 (m, 2 H) 0.42 - 0.17 (s, 4 H)
化合物 301	515.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.08 - 8.37 (m, 1 H) 8.02 - 7.90 (m, 1 H) 7.29 - 7.20 (m, 1 H) 7.14 - 6.99 (m, 2 H) 5.73 - 5.64 (m, 1 H) 4.65 - 4.53 (m, 1 H) 4.13 - 3.97 (m, 2 H) 2.96 - 2.90 (m, 3 H) 2.19 - 2.09 (m, 1 H) 1.86 - 1.37 (m, 14 H) 0.95 - 0.84 (m, 2 H) 0.34 - 0.23 (m, 4 H)
化合物 302	596.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.66 - 9.49 (m, 1 H, m) 8.14 - 7.92(m, 2 H) 7.42 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.17 - 6.93 (m, 2 H) 4.57 - 4.33 (m, 4 H) 4.09 - 4.00 (m, 5 H) 2.93 (s, 3 H) 1.76 - 1.53 (m, 6 H) 0.95 - 0.78 (m, 2 H) 0.36 - 0.17 (m, 4 H)
化合物 303	582.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 11.64 - 11.90 (m, 1 H) 9.43 - 9.61 (m, 1 H) 7.69 - 7.95 (m, 2 H) 6.93 - 7.18 (m, 3 H) 4.43 (t, J=12.88 Hz, 4 H) 3.95 (s, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 1.55 - 1.76 (m, 6 H) 0.76 - 1.01 (m, 2 H) 0.28 (s, 4 H)
化合物 305	509.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.62 (s, 1H), 8.19 - 7.87 (m, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 4H), 7.16 - 6.94 (m, 2H), 5.18 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.97 - 1.47 (m, 14H), 0.89 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 0.27 (br d, J = 5.5 Hz, 4H)
化合物 306	529.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.56 (br s, 1H), 8.22 - 7.92 (m, 1H), 7.83 - 7.57 (m, 4H), 7.19 - 6.95 (m, 2H), 3.89 (br s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 1.79 - 1.45 (m, 14H), 0.89 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 0.28 (br s, 4H)
化合物 309	564.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.70 - 9.33 (m, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.99 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 1H), 3.92 (br s, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 3H), 1.82 - 1.47 (m, 6H), 1.19 - 1.03 (m, 9H), 0.93 - 0.75 (m, 2H), 0.37 - 0.15 (m, 4H)

[0950]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 310	564.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.81 - 9.25 (m, 1 H), 8.09 - 8.02 (m, 1 H), 8.02 - 7.95 (m, 1 H), 7.90 - 7.80 (m, 1 H), 7.76 - 7.62 (m, 2 H), 7.32 - 7.11 (m, 1 H), 4.03 - 3.86 (s, 2 H), 3.02 - 2.89 (s, 3 H), 2.05 - 1.95 (m, 2 H), 1.82 - 1.49 (m, 4 H), 1.11 (s, 9 H), 0.89 - 0.70 (m, 2 H), 0.33 - 0.14 (m, 4 H)
化合物 311	586.1 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.16 (br s, 1 H) 7.89 (br d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.17 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 7.10 - 6.86 (m, 1 H) 6.53 - 6.42 (m, 1 H) 5.62 (br d, J=3.25 Hz, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 3.99 (br s, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.33 (s, 1 H) 1.91 - 1.64 (m, 12 H) 0.92 (br d, J=11.51 Hz, 2 H) 0.31 (s, 4 H)
化合物 312	495.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 (br s, 1 H,) 8.24 - 7.41 (m, 5 H) 7.11 - 6.80 (m, 2 H) 5.26 (d, J=4.50 Hz, 1 H) 4.49 (dd, J=6.88, 4.75 Hz, 1 H) 3.89 (br s, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.61 - 2.78 (m, 1 H) 2.32 - 1.74 (m, 4 H, m) 1.71 - 1.65 (m, 8 H) 0.91 - 0.88 (m, 2 H) 0.28 (br s, 4 H)
化合物 313	495.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 (br s, 1 H,) 8.24 - 7.41 (m, 5 H) 7.11 - 6.80 (m, 2 H) 5.26 (d, J=4.50 Hz, 1 H) 4.49 (dd, J=6.88, 4.75 Hz, 1 H) 3.89 (br s, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.61 - 2.78 (m, 1 H) 2.32 - 1.74 (m, 4 H, m) 1.71 - 1.65 (m, 8 H) 0.91 - 0.88 (m, 2 H) 0.28 (br s, 4 H)
化合物 314	546.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.55 (br s, 1 H), 7.59 - 7.41 (m, 4 H), 7.13 (d, J=1.88 Hz, 2 H), 5.40 (d, J=4.50 Hz, 1 H), 4.69 - 4.60 (m, 1 H), 3.89 (br s, 2 H), 3.66 - 3.49 (m, 4 H), 2.94 (s, 3 H), 2.75 (m, 2 H), 1.73 - 1.54 (m, 6 H), 0.95 - 0.84 (m, 2 H), 0.28 (br s, 4 H)
化合物 315	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.46 (br d, J=1.59 Hz, 1 H) 7.38 - 7.62 (m, 5 H) 7.17 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.03 (m, 1 H) 4.98 (br s, 1 H) 4.79 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 2.90 - 2.96 (m, 3 H) 2.65 - 2.56 (m, 6 H)1.83 - 1.99 (m, 4 H) 1.56 - 1.80 (m, 6 H) 0.92 - 1.04 (m, 2 H) 0.24 - 0.38 (m, 4 H)

[0951]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 316	510.6 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.64 (br d, J=5.26 Hz, 1H), 8.69 - 8.57 (d, 1H), 8.11 - 7.98 (d, 1H), 7.66 - 7.54 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.46 (d, 1H), 4.57 - 4.46 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.70 - 1.36 (m, 15H), 0.91 - 0.80 (m, 2H), 0.32 - 0.21 (m, 4H)
化合物 317	510.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.56 (s, 1 H), 8.14 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 8.01 - 7.93 (m, 1 H), 7.74 - 7.66 (m, 1 H), 7.62 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.18 - 7.04 (m, 2 H), 5.45 (d, J=5.00 Hz, 1 H), 4.53 - 4.44 (m, 1 H), 4.35 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.43 - 2.35 (m, 1 H), 1.74 - 1.39 (m, 14 H), 0.95 - 0.79 (m, 2 H), 0.36 - 0.21 (m, 4 H)
化合物 318	521.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.66 - 9.46 (m, 1 H), 8.15 - 7.90 (m, 1 H), 7.78 - 7.62 (m, 3 H), 7.54 - 7.38 (m, 2 H), 6.38 - 7.97 (m, 2 H), 4.01 - 3.83 (s, 2 H), 3.20-3.07 (s, 4 H), 3.00 - 2.87 (m, 3 H), 1.83 - 1.43 (m, 12 H), 0.98 - 0.80 (m, 2 H), 0.38 - 0.14 (m, 4 H)
化合物 319	510.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06 (brd, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.65 (br d, J = 10.5 Hz, 5H), 1.54 (br t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.45 - 1.23 (m, 3H), 1.18 (s, 9H)。
化合物 320	586.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.78 - 9.56 (m, 1H), 8.15 - 7.91 (m, 4H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.21 - 6.97 (m, 2H), 4.26 (br t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.09 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.89 (br s, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.12- 3.00 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 1.78 - 1.51 (m, 6H), 1.27 - 1.14 (m, 3H), 0.86 (br d, J = 4.5 Hz, 2H), 0.39 - 0.14 (m, 4H)

[0952]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 321	560.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 - 9.57 (m, 1 H) 8.14 - 8.00 (m, 1 H) 7.58 - 7.51 (m, 1 H) 7.50 - 7.43 (m, 1 H) 7.21 - 7.02 (m, 2 H) 4.51 - 4.24 (m, 2 H) 3.98 - 3.79 (m, 4 H) 3.00 - 2.92 (m, 3 H) 2.01 - 1.91 (m, 4 H) 1.90 - 1.78 (m, 2 H) 1.75 (br d, J=2.88 Hz, 6 H) 0.97 - 0.88 (m, 2 H) 0.43 - 0.21 (m, 4 H)
化合物 322	565.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68 - 9.41 (m, 1 H) 8.23 - 7.94 (m, 4 H) 7.88 - 7.76 (m, 1 H) 7.21 - 7.03 (m, 2 H) 4.35 - 4.17 (m, 1 H) 4.01 - 3.78 (m, 2 H) 3.12 - 2.86 (m, 7 H) 1.85 - 1.44 (m, 6 H) 1.04 - 0.75 (m, 2 H) 0.42 - 0.11 (m, 4 H)
化合物 323		(DMSO-d^6) δ 8.08 - 7.94 (m, 2 H) 7.89 - 7.78 (m, 1 H) 7.76 - 7.69 (m, 1 H) 7.69 - 7.62 (m, 1 H) 7.54 - 7.45 (m, 1 H) 7.45 - 7.30 (m, 1 H) 4.69 (s, 1 H) 4.01 - 3.87 (m, 2 H) 3.30 (s, 1 H) 2.29 - 2.15 (m, 2 H) 2.05 - 1.88 (m, 6 H) 1.13 - 1.06 (m, 9 H)
化合物 324	532.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.61 (br s, 1 H) 8.12 - 7.92 (m, 2 H) 7.90 - 7.76 (m, 1 H) 7.75 - 7.64 (m, 2 H) 7.18 - 7.03 (m, 1 H) 5.35 (br d, J=10.08 Hz, 1 H) 4.77 - 4.64 (m, 1 H) 4.03 - 3.65 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.31 - 1.75 (m, 6 H) 1.67 - 1.53 (m, 2 H) 1.13 - 1.07 (m, 9 H)
化合物 325		(DMSO-d^6) δ 8.45 - 7.95 (m, 4H), 7.90 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.26 (m, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 1.84 - 1.53 (m, 6H), 1.25 - 1.13 (m, 6H), 0.94 - 0.73 (m, 2H), 0.26 (br s, 4H)
化合物 326	517.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.74 - 9.46 (m, 1H), 8.19 - 7.93 (m, 4H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 6.96 (m, 2H), 4.10 - 3.81 (m, 2H), 3.61 - 3.43 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.82 - 1.47 (m, 6H), 1.29 - 1.04 (m, 6H), 0.97 - 0.78 (m, 2H), 0.27 (br s, 4H)
化合物 327	570.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 (br s, 1H), 8.23 - 7.93 (m, 3H), 7.91 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.59 (m, 2H), 7.24 - 7.01 (m, 2H), 4.12 - 3.89 (m, 2H), 3.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.82 (br d, J = 11.9 Hz, 6H), 1.27 - 1.16 (m, 3H), 1.13 (s, 9H)

[0953]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 329	552.2 $(M+H)^+$	(CD_3OD) δ 8.41 - 7.98 (m, 3 H) 7.66 - 7.88 (m, 2 H) 7.03 - 7.34 (m, 2 H) 3.83 - 4.09 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 1.99 - 2.15 (m, 2 H) 1.73 - 1.96 (m, 3 H) 1.44 - 1.70 (m, 4 H) 1.30 - 1.39 (m, 2 H) 1.17 - 1.25 (m, 9 H)
化合物 330	549.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.53 - 9.62 (m, 1 H) 8.55 - 8.67 (m, 1 H) 7.94 - 8.16 (m, 2 H) 7.00 - 7.18 (m, 2 H) 4.05 - 4.11 (m, 2 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 3 H) 1.90 - 1.99 (m, 4 H) 1.51 - 1.82 (m, 12 H) 0.25 - 0.34 (m, 4 H)
化合物 331	523.2 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 9.73 - 9.43 (m, 1H), 8.30 - 7.83 (m, 1H), 7.75 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.31 (m, 2H), 7.23 - 6.88 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.07 - 3.77 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.78 - 1.33 (m, 15H), 1.31 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.80 (m, 2H), 0.42 - 0.13 (m, 4H)
化合物 332	497.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.11 - 7.90 (m, 3 H) 7.87 - 7.79 (m, 1 H) 7.75 - 7.67 (m, 2 H) 7.29 (s, 2 H) 5.14 (br d, J=2.25 Hz, 1 H) 4.71 (br d, J=3.13 Hz, 1 H) 3.88 (br d, J=8.76 Hz, 2 H) 1.83 - 1.54 (m, 6 H) 1.35 - 1.25 (m, 3 H) 1.11 (s, 9 H) 0.92 - 0.77 (m, 2 H) 0.33 - 0.19 (m, 4 H)
化合物 333a	584.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.77 - 9.61 (m, 1 H) 8.10 - 7.92 (m, 3 H) 7.82 (br s, 3 H) 7.19 - 7.03 (m, 2 H) 6.05 - 5.04 (m, 1 H) 3.92 - 3.75 (m, 2 H) 3.11 - 2.97 (m, 2 H) 2.01 - 1.55 (m, 7 H) 1.25 (br s, 14 H)
化合物 333b	584.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.71 - 9.59 (m, 1 H) 8.08 - 7.91 (m, 3 H) 7.87 - 7.63 (m, 3 H) 7.42 - 7.35 (m, 1 H) 7.20 - 7.01 (m, 1 H) 6.28 - 5.96 (m, 1 H) 3.82 - 3.74 (m, 1 H) 3.08 - 3.00 (m, 2 H) 1.96 - 1.77 (m, 2 H) 1.97 - 1.49 (m, 9 H) 1.25 - 1.06 (m, 12 H)
化合物 335	543.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.65 - 9.52 (m, 1 H), 8.17 - 7.92 (m, 4 H), 7.84 - 7.75 (m, 1 H), 7.20 - 7.04 (m, 2 H), 4.00 - 3.79 (m, 2 H), 3.60 - 3.49 (m, 2 H), 3.01 - 2.88 (m, 3 H), 1.94 - 1.46 (m, 13 H), 0.95 - 0.79 (m, 2 H), 0.26 (br d, J=8.76 Hz, 4 H)

[0954]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 336a	580.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.71 - 9.53 (m, 1 H) 8.81 - 8.69 (m, 1 H) 8.10 - 7.67(m, 5 H) 7.17 - 6.99 (m, 2 H) 6.03 - 5.65 (m, 1 H) 3.92 - 3.73 (m, 2 H) 2.97 - 2.93 (m, 3 H) 2.26 (s, 1 H) 1.79 - 1.60 (m, 13 H) 1.12 - 0.91 (m, 2 H)
化合物 336b	580.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.67 - 9.42 (m, 1 H) 8.83 - 8.64 (m, 1 H) 8.15 - 7.65 (m, 5 H) 7.40 - 7.34 (m, 1 H) 7.18 - 7.00 (m, 1 H) 6.33 - 5.97 (m, 1 H) 3.88 - 3.72 (m, 2 H) 2.97 - 2.93 (m, 3 H) 2.30 - 2.29 (m, 1 H) 1.85 - 1.53 (m, 15 H)
化合物 337	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.65 - 9.50 (m, 1 H) 9.15 - 9.00 (m, 1 H) 8.05 - 7.95 (m, 2 H) 7.60 (dd, J=9.88, 8.63 Hz, 1 H) 7.19 - 7.00 (m, 2 H) 3.91 (br s, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.29 (s, 1 H) 1.75 (s, 6 H) 1.71 - 1.54 (m, 6 H) 0.92 - 0.80 (m, 2 H) 0.26 (br d, J=6.75 Hz, 4 H)
化合物 338	551.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.13 - 7.95 (m, 2 H), 7.90 - 7.79 (m, 1 H), 7.76 - 7.64 (m, 2 H), 7.45 - 7.26 (m, 2 H), 6.87 - 6.74 (m, 1 H), 5.22 - 5.08 (s, 1 H), 4.01 - 3.82 (s, 2 H), 1.84 - 1.49 (m, 6 H), 1.19 - 1.03 (m, 9 H), 0.93 - 0.79 (m, 2 H), 0.38 - 0.16 (m, 4 H)
化合物 339	518.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.62 - 9.52 (m, 1H), 8.16 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.50 (m, 4H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.65 (br s, 6H), 1.60 - 1.39 (m, 5H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 2H), 0.37 - 0.19 (m, 4H)
化合物 340	578.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.72 - 9.60 (m, 1 H), 8.11 - 7.88 (m, 3 H), 7.62 - 7.50 (m, 1 H), 7.18 - 6.99 (m, 2 H), 3.97 - 3.80 (s, 2 H), 3.11 - 2.97 (s, 2 H), 1.75 - 1.50 (m, 6 H), 1.25 - 1.08 (m, 12 H), 0.93 - 0.79 (m, 2 H), 0.37 - 0.18 (m, 4 H)

[0955]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 341	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.86 - 9.10 (m, 1 H) 8.54 -7.75 (m, 1 H) 7.56 - 7.42 (m, 4 H) 7.21 - 6.80 (m, 2 H) 3.99 - 3.85 (m, 2 H) 3.83 - 3.54 (m, 1 H) 3.50 - 3.38 (m, 2 H) 2.95 - 2.92 (m, 3 H) 1.95 - 1.86 (m, 4 H) 1.77 - 1.49 (m, 8 H) 1.39 - 1.33 (m, 3 H) 0.92 - 0.82 (m, 2 H) 0.32 - 0.23 (m, 4 H)
化合物 342	545.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.66 - 9.54 (m, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 1H), 8.04 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.02 - 2.86 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 4H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.75 - 1.57 (m, 6H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.39 - 0.19 (m, 4H)
化合物 343	560.1 $(M+H)^+$	(CD_3OD) δ 8.18 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.26 - 7.12 (m, 2 H) 4.28 - 4.05 (m, 4 H) 3.12 - 2.91 (m, 7 H) 2.67 (s, 3 H) 2.25 - 2.06 (m, 4 H) 1.92 - 1.64 (m, 6 H) 0.95 (br d, J=12.76 Hz, 2 H) 0.42 - 0.27 (m, 4 H)
化合物 345	516.2 $(M+H)^+$	(CD_3OD) δ δ 8.07 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 4H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.03-3.90(m, 4H), 3.82-3.72 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 1.85-1.61 (m, 6 H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.26 (brs, 4H)
化合物 346	496.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.83 (s, 1H), 8.03-8.00 (br s, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.12-6.97 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.71-3.90(m, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.93 (s, 3), 2.81 (m, 1 H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.27 (br s, 4H)
化合物 347	494.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 - 9.48 (m, 1 H) 7.20 - 7.10 (m, 2 H) 7.07 - 6.94 (m, 1 H) 6.72 - 6.62 (m, 3 H) 5.88 - 5.81 (m, 1 H) 3.93 - 3.86 (m, 2 H) 3.76 - 3.66 (m, 1 H) 2.94 - 2.91 (m, 3 H) 1.96 - 1.86 (m, 2 H) 1.73 - 1.59 (m, 8 H) 1.58 - 1.51 (m, 2 H) 1.48 - 1.39 (m, 2 H) 0.99 - 0.84 (m, 2 H) 0.32 - 0.24 (m, 4 H)

[0956]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 348	508.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.29 - 8.82 (s, 1 H), 7.65 - 7.44 (s, 1 H), 7.31 - 7.24 (m, 1 H), 7.18 - 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 6.99 (m, 1 H), 6.97 - 6.90 (m, 2 H), 6.80 - 6.74 (m, 1 H), 4.26 - 4.16 (m, 1 H), 3.94 - 3.87 (s, 2 H), 2.94 - 2.91 (s, 3 H), 2.80 - 2.76 (s, 3 H), 1.89 - 1.79 (m, 2 H), 1.75 - 1.55 (m, 12 H), 1.02 - 0.94 (m, 2 H), 0.35 - 0.25 (m, 4 H)
化合物 349	530.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.26 (s, 1 H), 7.56 - 7.45 (m, 5 H), 7.17 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.50, 1.77 Hz, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.93 - 2.89 (m, 2 H), 2.81 - 2.75 (m, 2 H), 2.31 - 2.21 (m, 2 H), 1.75 - 1.61 (m, 6 H), 0.97 (br d, J=13.33 Hz, 2 H), 0.32 - 0.26 (m, 4 H)
化合物 351	531.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.35-9.17 (m, 1H), 7.61-7.39 (m, 5H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 4.70-4.57 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.45-2.33 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 6H), 0.97 (br d, J = 13.3 Hz, 2H), 0.43-0.23 (m, 4H)
化合物 352	499.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.63 - 9.48 (m, 1 H) 8.02 (br d, J=7.13 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 7.14 - 7.10 (m, 1 H) 7.06 (dd, J=8.76, 2.00 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 5.51 (d, J=5.25 Hz, 1 H) 4.48 - 4.35 (m, 1 H) 4.35 - 4.23 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.35 - 2.25 (m, 1 H) 1.88 - 1.68 (m, 7 H) 1.61 - 1.19 (m, 7 H) 0.92 (br d, J=13.26 Hz, 2 H) 0.32 (s, 4 H)
化合物 353		(DMSO-d^6) δ 11.68 (s, 1 H) 9.55 (br s, 1 H) 8.11 - 7.76 (m, 3 H) 7.70-7.55 (m, 1 H) 7.20-6.97 (m, 2 H) 3.91 (br s, 2 H) 3.84 - 3.72 (m, 1 H) 3.32 (s, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.58-2.55 (m, 1 H) 2.14 - 1.90 (m, 4 H) 1.71-1.60 (br s, 6 H), 1.55 (br s, 3 H) 0.95-0.80 (m, 2 H) 0.27 (br s, 4 H)

[0957]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 354	509.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.53 (s, 1 H) 8.0 (br m, 1 H) 7.58 - 7.30 (m, 4 H) 7.20-6.87 (m, 2 H) 5.32 (d, J=4.0 Hz, 1H) 4.47 (d, J=3.6 Hz, 1 H) 3.89 (br s, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.30-2.18 (m, 2 H) 1.93 - 1.78 (m, 1 H) 1.75 - 1.25 (m, 9 H) 0.95 (s, 3H) 0.85-0.75 (m, 2 H) 0.28 (br s, 4 H)
化合物 355	546.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.50 - 9.11 (m, 1 H) 7.70 - 7.39 (m, 4 H) 7.27 - 7.22 (m, 1 H) 7.18 - 7.15 (m, 1 H) 7.07 - 7.01 (m, 1 H) 3.95 - 3.84 (m, 2 H) 2.97 - 2.91 (m, 3 H) 1.79 - 1.61 (m, 6 H) 1.34 - 1.30 (m, 9 H) 1.02 - 0.91 (m, 2 H) 0.37 - 0.21 (m, 4 H)
化合物 356	594.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 - 9.35 (m, 1 H) 8.13 - 7.90 (m, 3 H) 7.83 - 7.73 (m, 1 H) 7.20 - 7.05 (m, 2 H) 4.02 - 3.80 (m, 3 H) 3.00- 2.90 (m, 3 H) 2.83 - 2.63 (m, 7 H) 1.78 - 1.48 (m, 6 H) 0.96 - 0.80 (m, 2 H) 0.42 - 0.11 (m, 4 H)
化合物 357	511.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.58 - 9.50 (m, 1 H) 8.11 - 7.91 (m, 1 H) 7.54 - 7.39 (m, 4 H) 7.17 - 6.98 (m, 2 H) 5.09 (d, J=4.63 Hz, 1 H) 4.72 (m, 1 H) 3.89 (br s, 2 H) 2.97 - 2.90 (m, 3 H) 1.73 - 1.41 (m, 8 H) 0.94 (s, 9 H) 0.91 - 0.84 (m, 2 H) 0.32 - 0.21 (m, 4 H)
化合物 358	542.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.53 (brs 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2 H), 1.78-1.54 (m, 6H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.38-0.28 (m, 4H)
化合物 359	576.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.79 - 9.47 (m, 1 H) 8.18 - 7.95 (m, 2 H) 7.88 - 7.78 (m, 1 H) 7.76 - 7.63 (m, 1 H) 7.57 - 7.40 (m, 1 H) 7.22 -6.99 (m, 2 H) 4.87 - 4.61 (m, 1 H) 4.05 - 3.77 (m, 2 H) 3.29 - 3.14 (m, 2 H) 3.11 - 2.94 (m, 2 H) 1.96 - 1.45 (m, 6 H) 1.29 - 1.14 (m, 3 H) 1.12 - 0.96 (m, 6 H) 0.95 - 0.81 (m, 2 H) 0.47 - 0.07 (m, 4 H)

[0958]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 361a	588.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.64 (s, 1 H) 8.13 - 8.02 (m, 1 H) 7.98 (d, J=8 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=6 Hz, 1 H) 7.75 - 7.70 (m, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2 Hz, 2 H) 3.86 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.45 (d, J=1.2 Hz, 1 H) 1.90 - 1.61 (m, 6 H) 1.22 - 1.02 (m, 11 H)
化合物 361b	588.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68 (s, 1 H) 8.06 - 7.92 (m, 2 H) 7.83 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 7.74 - 7.64 (m, 2 H) 7.37 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.25 - 7.00 (m, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.46 - 2.29 (m, 1 H) 1.89 - 1.52 (m, 8 H) 1.11 (s, 9 H)
化合物 362	541.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.19 (s, 1 H) 7.95 - 7.84 (m, 2 H) 7.80 - 7.50 (m, 3 H) 7.20 - 7.15 (m, 1 H) 7.10 - 6.98 (m, 1 H) 3.99 - 3.85 (m, 2 H) 3.06 - 3.01 (m, 1 H) 2.98 - 2.90 (m, 3 H) 2.23 - 1.99 (m, 3 H) 1.91 - 1.49 (m, 14 H) 1.01 - 0.90 (m, 2 H) 0.36 - 0.23 (m, 4 H)
化合物 364	515.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.52 (br s, 1 H) 7.94 (br d, J=5.38 Hz, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=8.63, 2.13 Hz, 1 H) 5.23 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 4.42 (dd, J=7.19, 5.32 Hz, 1 H) 4.26 (s, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.24 - 2.09 (m, 1 H) 1.88 - 1.63 (m, 7 H) 1.60 - 1.36 (m, 6 H) 1.34 - 1.17 (m, 1 H) 0.93 (br d, J=12.13 Hz, 2 H) 0.32 (s, 4 H)
化合物 365	568.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.92 - 9.74 (m, 1 H) 8.09 - 7.93 (m, 2 H) 7.83 (br d, J=4.75 Hz, 1 H) 7.75 - 7.63 (m, 2 H) 7.16 - 7.05 (m, 2 H) 4.80 (t, J=5.19 Hz, 1 H) 4.69 (t, J=5.19 Hz, 1 H) 3.88 (br s, 2 H) 3.58 - 3.43 (m, 2 H) 1.72 - 1.49 (m, 6 H) 1.11 (s, 9 H) 0.88 (br d, J=11.26 Hz, 2 H) 0.27 (br s, 4 H)
化合物 367	513.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.62 (s, 1 H) 8.01 (br d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=3.50 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 6.48 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 5.50 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 4.41 (m, 1 H) 4.36 - 4.25 (m, 2 H) 3.04 (m, 2 H) 2.37 - 2.24 (m, 1 H) 1.90 - 1.62 (m, 7 H) 1.62 - 1.42 (m, 6 H) 1.38 - 1.26 (m, 1 H) 1.19 (t, J=7.38 Hz, 3 H) 0.93 (br d, J=13.26 Hz, 2 H) 0.32 (s, 4 H)

[0959]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 368	529.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.63 - 9.47 (m, 1 H) 8.01 (br d, J=9.38 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=3.50 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.06 (m, 1 H) 6.48 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 5.50 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 4.92 (br t, J=7.13 Hz, 1 H) 4.41 (m, 1 H) 4.31 (d, J=2.25 Hz, 2 H) 3.74 (br t, J=6.07 Hz, 2 H) 3.19 (t, J=6.75 Hz, 2 H) 1.92 - 1.45 (m, 13 H) 1.39 - 1.21 (m, 1 H) 1.01 - 0.85 (m, 2 H) 0.33 (s, 4 H)
化合物 369	521.0 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.54 (br d, J=3.25 Hz, 1 H) 8.06 - 7.97 (1 H, m) 7.25 (d, J=3.38 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.06 (m,1 H) 6.53 (d, J=3.63 Hz, 1 H) 5.90 (d, J=5.75 Hz, 1 H) 4.70 - 4.61 (m, 1 H) 4.29 (s, 2 H,) 2.94 (s, 3 H) 2.54 - 2.64 (m, 5 H) 1.81 - 1.96 (m, 2 H) 1.76 - 1.62 (m, 4 H) 0.93 (br d, J=13.76 Hz, 2 H) 0.32 (s, 4 H)
化合物 370		(DMSO-d^6) δ 8.15 - 7.92 (m, 1 H) 7.51 - 7.46 (m, 1 H) 7.43 - 7.35 (m, 1 H) 7.31 - 7.25 (m, 1 H) 6.58 - 6.33 (m, 1 H) 5.65 - 5.40 (m, 1 H) 4.35 - 4.32 (m, 2 H) 2.04 - 1.73 (m, 5 H) 1.70 - 1.33 (m, 3 H) 0.94 (s, 9 H) 0.38 - 0.24 (m, 4 H)
化合物 371	517.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.70 - 9.42 (m, 1 H) 8.15 - 7.94 (m, 1 H) 7.31 - 7.18 (m, 1 H) 7.16 - 7.10 (m, 1 H) 7.08 - 6.97 (m, 1 H) 6.52 - 6.39 (m, 1 H) 5.58 - 5.45 (m, 1 H) 5.03 - 4.81 (m, 1 H) 4.38 - 4.24 (m, 3 H) 3.83 - 3.63 (m, 2 H) 3.24 - 3.11 (m, 2 H) 1.93 - 1.77 (m, 2 H) 1.76 - 1.58 (m, 4 H) 0.98 - 0.91 (m, 11 H) 0.39 - 0.25 (m, 4 H)
化合物 372	501.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.62 (s, 1H), 8.03 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31-6.91 (m, 3H), 6.47 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 3H), 3.13-2.98 (m, 2H), 1.93-1.57 (m, 6H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.06-0.86 (m, 11H), 0.32 (s, 4H)

[0960]

化合物	ESI MS (m/z)	NMR 汇总(400 MHz) ppm
化合物 373	487.3 $(M+H)^+$	9.55 (s, 1 H) 8.05 (br d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.31 - 7.20 (m, 1 H) 7.15 - 7.00 (m, 2 H) 6.47 (d, J=3.46 Hz, 1 H) 5.52 (d, J=4.89 Hz, 1 H) 4.39 - 4.24 (m, 3 H) 2.94 (s, 3 H) 1.93 - 1.58 (m, 6 H) 1.00 - 0.83 (m, 11 H) 0.38 - 0.26 (m, 4 H)

[0961] 生物测定

[0962] KIF18A微管依赖性ATP酶活性的抑制:

[0963] 测试化合物在3x稀释方案中涂铺于384孔板中。测定缓冲液:H_2O中的80mM PIPES (pH 6.9)、1mM $MgCl_2$、75mM KCl、1mM EGTA、1mM DTT、0.01% BSA、0.005% Tween-20、1μM紫杉醇。向DMSO中的50nL化合物中添加2.5μL酶混合物[测定缓冲液中的4nM hKIF18A(1-374)]。在室温下温育30min后,添加2.5μL微管混合物[测定缓冲液中的0.2mg/mL预成形微管、2.0mM ATP],将板离心30s,然后在28℃下温育60min。添加5μL Promega®ADP-Glo Max R1,将板离心30s,并将混合物在室温下温育4h。添加10μLPromega®ADP-Glo Max R2,将板离心30s,并在室温下温育60min。使用Envision板读取器来测量发光,并且每个孔的抑制%计算为:([最大值-最小值]-[测试值-最小值])/[最大值-最小值]。经由四参数可变斜率模型,IC_{50}值根据浓度相比于抑制%数据来计算。

[0964] 表9指示如本文提供的化合物为KIF18a的有效抑制剂。作为比较,AMG650(2-{6-氮杂螺[2.5]辛-6-基}-N-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基]-4-(2-羟基乙磺酰胺基)苯甲酰胺)的数据为17nM。

[0965] KIF18a-微管复合物的结合动力学

[0966] 化合物结合动力学参数($k_{缔合}$和$k_{解离}$)通过整体进展曲线分析(global progress curve analysis,GPCA)方法来确定。在含有80mM PIPES,pH 6.9、1mM ATP、0.1mg/ml来自猪脑的预成型微管(Cytoskeleton)、1mM $MgCl_2$、1μM紫杉醇、75mM KCl、1mM EGTA、1mM DTT、0.01% BSA和0.005% Tween-20的测定缓冲液中,KIF18A(0.25nM)与连续稀释化合物一起温育长达24hr。ADP产物水平通过Promega®ADP-Glo测定来确定。时间/剂量依赖性进展曲线然后全局性拟合至具有1步缓慢结合抑制的Michaelis-Menten动力学模型,以得出缔合速率$k_{缔合}$和解离速率$k_{解离}$值两者(Zhang,R.,Wong,K.(2017):"High performance enzyme kinetics of turnover,activation and inhibition for translational drug discovery",Expert Opinion on Drug Discovery,2017年1月;12(1):17-37.doi:10.1080/17460441.2017.1245721)。

[0967] 结合动力学测定的结果概述于表10中。表10中的数据指示如本文提供的化合物可以较小解离速率、或很长解离半衰期($\ln(2)/k_{解离}$)来达到亚纳摩尔浓度效力。作为比较,AMG650(2-{6-氮杂螺[2.5]辛-6-基}-N-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基]-4-(2-羟基乙磺酰胺基)苯甲酰胺)的数据为:$k_{缔合}=0.059nM^{-1}h^{-1}$;$k_{解离}=0.21h^{-1}$;解离$t_{1/2}=4.1h$;$K_I=3.4nM$。

[0968] KIF18a敏感细胞系的细胞活力

[0969] 化合物处理之前24小时,细胞系如下接种:HCC15(韩国细胞系库)600个细胞/孔,

补充有100个单位/毫升青霉素(penicillin)、100个单位/毫升链霉素(streptomycin)和10％ FBS的95μL的RPMI-1640培养基;NIH:OVCAR-3(ATCC),1000个细胞/孔,补充有100个单位/毫升青霉素、100个单位/毫升链霉素、0.01mg/mL牛胰岛素、和20％FBS的95μL的RPMI-1640培养基;JIMT-1(Addexbio)1000个细胞/孔,补充有100个单位/毫升青霉素、100个单位/毫升链霉素、和10％FBS的95μL的DMEM培养基。

[0970] 在20x稀释方案中,通过将5μL连续稀释化合物添加至板,将测试化合物添加至细胞,并在37℃、5％ CO_2温育器中,将经处理的细胞再温育7天。DMSO用作阴性对照(0％效应),并且省去细胞的孔用作阳性对照(100％效应)。将细胞温育七天,并且细胞活力经由Promega Cell Titre-Glo®测定试剂盒来确定。经由ATP标准曲线(从5uM的10点、2倍稀释),将发光单位转化至ATP浓度。每个孔的抑制％计算为:([最大值-最小值]-[测试值-最小值])/[最大值-最小值]。经由四参数可变斜率模型,IC_{50}值根据浓度相比于抑制％数据来计算。生物测定的结果概述于表10中。

[0971] 表11指示对于KIF18a敏感癌细胞系而言,如本文提供的化合物有效地抑制细胞生长或诱导细胞杀伤。作为比较,AMG650(2-{6-氮杂螺[2.5]辛-6-基}-N-[2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-甲基嘧啶-4-基]-4-(2-羟基乙磺酰胺基)苯甲酰胺)的数据为:HCC-15,0.066μM;JIMT-1 0.13μM;NIH:OVCAR3,0.10μM。

[0972] 表9.生物化学测定数据的汇总

[0973]

化合物	IC_{50} (μM)
化合物 1	1.6
化合物 3	1.6
化合物 4	0.36
化合物 6	0.58
化合物 8	0.94
化合物 9	1.0
化合物 10	0.27
化合物 15	0.78 (n=1) 0.74 (n=2)
化合物 18	0.079
化合物 19	0.032
化合物 20	0.013
化合物 21	0.019
化合物 22	0.011 (n=3) 0.0094 (n=10)
化合物 23	0.023
化合物 24	0.010
化合物 24a	0.011
化合物 24b	0.014
化合物 25	0.12
化合物 26	0.067
化合物 27	0.083
化合物 28	0.010
化合物 29	0.022
化合物 30	0.18
化合物 31	0.039
化合物 32	0.078
化合物 42	1.3
化合物 43	0.089
化合物 45	0.27
化合物 46	0.12
化合物 48	0.10
化合物 49	0.13
化合物 50	0.072
化合物 55	0.14
化合物 57	1.1

化合物	IC_{50} (μM)
化合物 59	1.0
化合物 60	1.2
化合物 67	0.46
化合物 70	0.030
化合物 71	0.086
化合物 83	0.13
化合物 95	0.17
化合物 96	0.10
化合物 97	0.85
化合物 107	0.47
化合物 129	0.045
化合物 134	0.016
化合物 140	0.013
化合物 141	1.1
化合物 144	0.051
化合物 145	0.29
化合物 146	0.19
化合物 147	0.043
化合物 148	0.012
化合物 149	0.078
化合物 151	0.0068
化合物 153	0.018
化合物 155	0.0074
化合物 157	0.058
化合物 159	0.019
化合物 160	0.020
化合物 162a	0.015
化合物 162b	0.037
化合物 163	0.020
化合物 164	0.12
化合物 165	0.015
化合物 165a	0.0088
化合物 165b	0.010
化合物 166	1.1
化合物 168	0.0055
化合物 170	0.015

[0974]

化合物	IC_{50} (μM)
化合物 172	0.0055
化合物 174	0.056
化合物 176	0.0056
化合物 178	0.017
化合物 180	0.011
化合物 182	0.0073
化合物 184	0.033
化合物 186	0.012
化合物 188	0.075
化合物 190	0.0048
化合物 192	0.010
化合物 194	0.050
化合物 196	0.010
化合物 198	0.026
化合物 200	0.072
化合物 202	0.053
化合物 204	0.013
化合物 206	0.027
化合物 208	0.064
化合物 210	0.016
化合物 212	0.012
化合物 214	0.08
化合物 216	0.0093
化合物 218	0.10
化合物 220	0.025
化合物 222	0.10
化合物 223	0.0067
化合物 224	0.023
化合物 225	0.0075
化合物 226	0.013
化合物 227	0.0072
化合物 228	0.0046
化合物 229	0.0062
化合物 230	0.014
化合物 231	0.0087
化合物 233	0.012

化合物	IC_{50} (μM)
化合物 235	0.022
化合物 237	0.011
(R)-化合物 239	0.0093
(S)-化合物 239	0.015
化合物 240	0.040
化合物 241	0.18
化合物 243	0.14
化合物 245	0.034
化合物 247	0.021
化合物 249	0.0090
(R)-化合物 249	0.011
(S)-化合物 249	0.016
化合物 250	0.67
化合物 252	0.034
化合物 254	0.010
化合物 255	0.063
化合物 257	0.0083
化合物 258	0.014
化合物 260	0.012
化合物 261	0.0093
化合物 262	0.0059
化合物 264	0.035
化合物 266	0.016
化合物 268	0.077
化合物 269	0.079
化合物 270	0.110
化合物 272	0.038
化合物 274	0.0060
化合物 275	0.0080
化合物 277	0.041
化合物 279	0.0063
化合物 281	0.013
化合物 283	0.018
化合物 284	0.026
化合物 285	0.011
化合物 287	0.017

[0975]

化合物	IC_{50} (μM)
化合物 287a	0.034
化合物 287b	0.012
化合物 289	0.017
化合物 291	0.0058
化合物 292	0.022
化合物 293	0.017
化合物 295	0.038
化合物 297	0.017
化合物 298	0.0084
化合物 299	0.014
化合物 300	0.031
化合物 301	0.021
化合物 302	0.019
化合物 303	0.0082
化合物 305	0.0089
化合物 305a	0.0081
化合物 305b	0.0068
化合物 306	0.033
化合物 309	0.0065
化合物 310	0.0066
化合物 311	0.0052
化合物 313	0.020
化合物 313a	0.019
化合物 313b	0.015
化合物 314	0.028
化合物 315	0.053
化合物 316	0.018
化合物 316a	0.021
化合物 316b	0.016
化合物 317	0.011
化合物 317a	0.011
化合物 317b	0.010
化合物 318	0.93
化合物 319	1.2
化合物 320	0.018
化合物 321	0.0063

化合物	IC_{50} (μM)
化合物 322	0.021
化合物 324	0.021
化合物 326	0.050
化合物 327	0.044
化合物 329	0.072
化合物 330	0.012
化合物 331	0.035
化合物 332	0.15
化合物 333a	0.018
化合物 333b	0.033
化合物 335	0.0093
化合物 336a	0.0085
化合物 336b	0.017
化合物 337	0.0088
化合物 338	0.049
化合物 338a	0.048
化合物 338b	0.083
化合物 339	0.024
化合物 340	0.018
化合物 341	0.025
化合物 341a	0.030
化合物 341b	0.024
化合物 342	0.020
化合物 343	0.81
化合物 345	0.058
化合物 346	0.31
化合物 347	0.28
化合物 348	0.19
化合物 349	0.045
化合物 351	0.0088
化合物 351a	0.0087
化合物 351b	0.012
化合物 352	0.0050
化合物 352a	0.0040
化合物 352b	0.0033
化合物 354	0.014

[0976]

化合物	IC_{50} (μM)
化合物 355	0.025
化合物 356	0.051
化合物 357	0.011
化合物 358	0.028
化合物 359	0.016
化合物 361a	0.015
化合物 361b	0.10
化合物 362	0.035
化合物 364	0.0051
化合物 365	0.013
化合物 367a	0.0039
化合物 367b	0.0048
化合物 368a	0.0030
化合物 368b	0.0035
化合物 369	0.0071
化合物 371a	0.030
化合物 371b	0.040
化合物 372a	0.037
化合物 372b	0.035
化合物 373a	0.20
化合物 373b	0.17
化合物 1'	2.6
化合物 2'	0.92

[0977] 表10.动力学测定数据的汇总

化合物	$k_{缔合}$ ($nM^{-1}h^{-1}$)[a]	$k_{解离}$ (h^{-1})[b]	解离 $t_{1/2}$ (h)[c]	K_I (nM)[d]
化合物 19	0.051	0.096	7.2	1.8
化合物 22	0.038	0.018	38	0.55
化合物 24b	0.052	0.015	45	0.29
化合物 24a	0.080	0.043	16	0.54
化合物 70	0.036	0.23	3.0	6.5
化合物 129	0.044	0.28	2.5	6.3
化合物 134	0.054	0.018	40	0.34
化合物 140a	0.047	0.024	29	0.50
化合物 140b	0.058	0.080	8.7	1.4
化合物 144	0.015	0.14	5.2	9.3
化合物 148	0.049	0.014	48	0.29
化合物 151	0.096	0.011	61	0.12
化合物 155	0.11	0.11	6.5	2.0
化合物 159	0.026	0.022	32	0.83
化合物 160	0.038	0.021	33	0.54
化合物 162a	0.029	0.055	13	1.9
化合物 165a	0.043	0.18	3.8	4.2
化合物 165b	0.043	0.17	4.2	3.9
化合物 182	0.11	0.029	24	0.26
化合物 192	0.052	0.033	21	0.64
化合物 229	0.061	0.018	39	0.29
化合物 223	0.023	0.088	7.9	0.26
化合物 237	0.082	0.036	19	0.44
(R)-化合物 239	0.060	0.086	8.1	1.4
化合物 257	0.066	0.067	10	0.96
化合物 262	0.032	0.103	6.7	0.31
化合物 269	0.020	0.080	8.7	4.0
化合物 297	0.037	0.014	49	0.38
化合物 298	0.071	0.027	26	0.38
化合物 305a	0.35	1.3	0.56	3.5
化合物 305b	0.38	1.4	0.49	3.7
化合物 317a	0.033	0.33	2.1	10
化合物 317b	0.059	0.35	2.0	5.9

[0978]

[0979]

化合物	$k_{缔合}$ ($nM^{-1}h^{-1}$)[a]	$k_{解离}$ (h^{-1})[b]	解离 $t_{1/2}$ (h)[c]	K_I (nM)[d]
化合物 320	0.027	0.015	45	0.57
化合物 322	0.037	0.12	5.7	3.3
化合物 333a	0.028	0.013	53	0.47
化合物 333b	0.014	0.011	63	0.77
化合物 351a	0.070	0.41	1.7	5.8
化合物 352a	0.10	0.38	1.8	3.7
化合物 352b	0.080	0.25	2.8	3.1

[0980] a)来自结合动力学测定的缔合速率。b)来自结合动力学测定的解离速率。c)解离半衰期$\ln(2)/k_{解离}$。d)从结合动力学测定$k_{解离}/k_{缔合}$确定的K_I

[0981] 表11:细胞测定数据的汇总

[0982]

化合物	HCC-15 IC_{50} (μM)	JIMT-1 IC_{50} (μM)	NIH-OVCAR3 IC_{50} (μM)
化合物 4	2.1		
化合物 10	2.2		
化合物 18	0.16		
化合物 19	0.092		
化合物 20	0.025		
化合物 21	0.055		
化合物 22	0.011	0.0078	0.0097
化合物 24	0.023		
化合物 24a	0.26		
化合物 24b	0.032		
化合物 26	0.069		
化合物 27	0.14		
化合物 28	0.024		
化合物 29	0.33		
化合物 30	3.5	2.3	1.43
化合物 43	0.49		
化合物 70	0.59		
化合物 134	0.0051	0.0040	0.0051

[0983]

化合物	HCC-15 IC_{50} (μM)	JIMT-1 IC_{50} (μM)	NIH-OVCAR3 IC_{50} (μM)
化合物 140	0.038		
化合物 140a	0.010		
化合物 140b	0.045		
化合物 148	0.036		
化合物 151	0.013		
化合物 153	0.044		
化合物 157	0.60	0.44	0.72
化合物 159	0.021	0.015	0.022
化合物 160	0.0075	0.0054	0.0080
化合物 163	0.14	0.12	0.19
化合物 165a	0.068	0.045	0.059
化合物 165b	0.046	0.038	0.057
化合物 168	0.028		
化合物 172	0.032		
化合物 182	0.015		
化合物 192	0.51	0.50	0.41
化合物 223	0.021	0.015	0.020
化合物 229	0.011	0.011	0.013
化合物 257	0.021	0.012	0.021
化合物 287b	0.097	0.064	0.033
化合物 297	0.011	0.0098	0.010
化合物 305a	0.074	0.052	0.090
化合物 305b	0.060	0.040	0.069
化合物 309	0.012	0.0094	0.012
化合物 310	0.011	0.0079	0.0091
化合物 320	0.021	0.014	0.020
化合物 322	0.043	0.032	0.040
化合物 333a	0.022	0.024	0.017
化合物 352a	0.034	0.040	0.045
化合物 352b	0.019	0.019	0.027
化合物 355	0.094	0.12	0.11
化合物 2'	2.6		

[0984] 评估体内活性

[0985] 在37℃下,在空气中的5% CO_2气氛中,将OVCAR-3(ATCC)肿瘤细胞体外保持于补

充有20％胎牛血清、0.01mg/mL牛胰岛素和1％Anti-Anti的RPMI-1640培养基中。在37℃下，在空气中的5％ CO_2气氛中，将HCC15(DSMZ)肿瘤细胞体外保持于补充有10％胎牛血清和1％ Anti-Anti的RPMI 1640培养基中。

[0986] 肿瘤细胞每周继代培养两次。将在指数生长期生长的细胞收获并计数以用于肿瘤接种。

[0987] 将与基质胶混合的0.2mL PBS(50:50)中的肿瘤细胞(10x 10^6)皮下接种于每只小鼠的右侧腹。当平均肿瘤体积达到110-175mm^3时，将动物随机分组，每组10只动物，并开始治疗。将OVCAR-3细胞植入Balb/C裸小鼠中，并将HCC15细胞植入SCID Beige小鼠中。

[0988] 每天一次或两次(12h)经口给予化合物。肿瘤生长抑制(TGI)使用下式来计算：$TGI(\%)=[1-(T_N-T_0)/(V_N-V_0)]\times 100$；$T_N$为指示时间点的治疗组的平均肿瘤体积，$T_0$为治疗第0天的治疗组的平均肿瘤体积，$V_N$为指示时间点的媒介物对照组的平均肿瘤体积，并且$V_0$为治疗第0天的媒介物组的平均肿瘤体积。相应地与媒介物组比较，使用GraphPad Prism 9.4.0，通过单因素方差分析(One-Way ANOVA)，基于肿瘤尺寸来计算p值。****指示p<0.0001。

[0989] 随着开始治疗之后的时间而变化的媒介物和化合物治疗小鼠的肿瘤体积以及使用选定化合物的治疗对于植入HCC15或OVCAR-3的SCID Beige小鼠或裸小鼠的结果示于图1A-1E中。对于使用选定化合物的治疗计算的TGI示于表12中。

[0990] 表12

[0991]

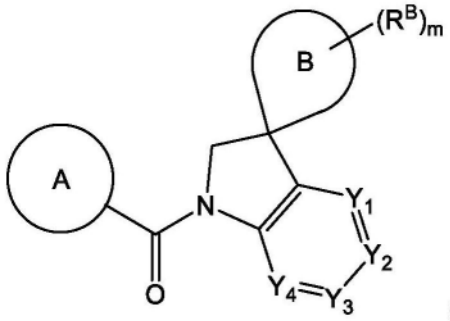
化合物	模型	子图	剂量	TGI
化合物 22	HCC15	1A	10 mg/kg BID PO	30 ± 15%
化合物 22	HCC15	1A	30 mg/kg BID PO	72 ± 6%
化合物 22	HCC15	1A	60 mg/kg BID PO	82 ± 9%

[0992]

化合物 22	OVCAR3	1B	10 mg/kg QD PO	24 ± 26%
化合物 22	OVCAR3	1B	30 mg/kg QD PO	72 ± 17%
化合物 22	OVCAR3	1B	60 mg/kg QD PO	82 ± 10%
化合物 134	HCC15	1C	10 mg/kg BID PO	61 ± 10%
化合物 134	HCC15	1C	30 mg/kg BID PO	89 ± 7%
化合物 134	HCC15	1C	60 mg/kg BID PO	94 ± 5%
化合物 134	OVCAR3	1D	10 mg/kg BID PO	60 ± 17%
化合物 134	OVCAR3	1D	30 mg/kg BID PO	111 ± 1%
化合物 134	OVCAR3	1D	60 mg/kg BID PO	112 ± 1%
化合物 134	OVCAR3	1E	30 mg/kg QD PO	104 ± 7%
化合物 134	OVCAR3	1E	60 mg/kg QD PO	109 ± 2%
化合物 134	OVCAR3	1R	30 mg/kg BID PO	110 ± 1%

[0993] 综上所述，本发明包括但不限于以下项：

[0994] 1.一种式(I)化合物：

[0995] 

(I),

[0996] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0997] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[0998] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、$-O(C_{1-6}$烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、$-S(C_{1-6}$烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和$-O(C_{1-6}$烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[0999] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[1000] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[1001] m为0、1、2、3或4;

[1002] Y^1为N或CR^{C1};

[1003] Y^2为N或CR^{C2};

[1004] Y^3为N或CR^{C3};

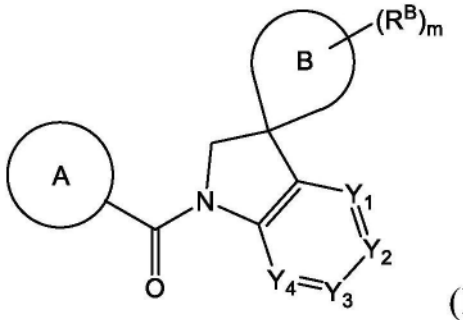
[1005] Y^4为N或CR^{C4};

[1006] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[1007] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[1008] R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1009] 2.一种式(I-2)化合物:

[1010] 

(I-2),

[1011] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1012] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[1013] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[1014] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[1015] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[1016] m为0、1、2、3或4;

[1017] Y^1为N或CR^{C1};

[1018] Y^2为N或CR^{C2};

[1019] Y^3为N或CR^{C3};

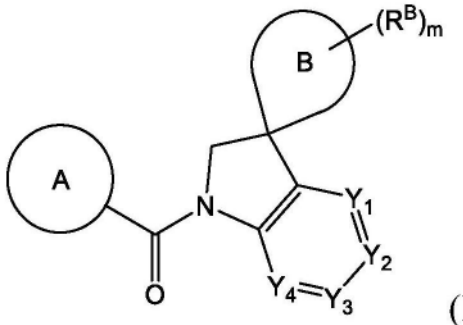
[1020] Y^4为N或CR^{C4};

[1021] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[1022] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[1023] R^{c1}-R^{c15}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1024] 3.一种式(I-1)化合物:

[1025] 

(I-1),

[1026] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1027] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、和$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$;

[1028] R^{a1}-R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[1029] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[1030] 每个R^B基团独立地为卤基、C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[1031] m为0、1、2、3或4;

[1032] Y^1为N或CR^{C1};

[1033] Y^2为N或CR^{C2};

[1034] Y^3为N或CR^{C3};

[1035] Y^4为N或CR^{C4};

[1036] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

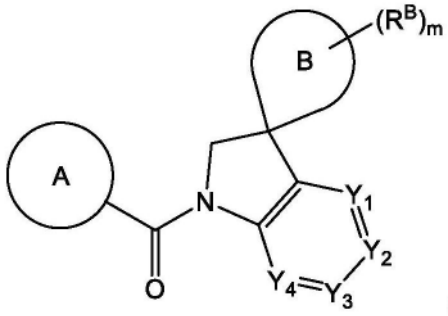
[1037] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[1038] R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1039] 4.如项1-3中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述化合物不为4'-氟-1'-[3-(哌啶-1-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];3-环丙基-1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;1-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]-3-(丙-2-基)脲;[4-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]甲醇;4'-氟-1'-(1H-吲哚-5-羰基)-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚];N-[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]嘧啶-2-胺;4'-氟-1'-[3-(吗啉-4-磺酰基)苯甲酰基]-1',2'-二氢螺

[环戊烷-1,3'-吲哚];[3-({4'-氟-1',2'-二氢螺[环戊烷-1,3'-吲哚]-1'-基}羰基)苯基]脲;或前述任一者的盐。

[1040] 5.一种式(I-3)化合物:

[1041] 

(I-3),

[1042] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1043] 环A为C_{6-14}芳基或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、-OH、C_{1-6}烷基、3至10元杂环烷基、$-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、和被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基;

[1044] R^{a1}-R^{a22}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、$=CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[1045] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[1046] m为2;

[1047] 两个R^B基团连接至环B上的相同碳原子并且与其所连接的所述碳原子一起形成C_{3-7}环烷基;

[1048] Y^1为N或CR^{C1};

[1049] Y^2为N或CR^{C2};

[1050] Y^3为N或CR^{C3};

[1051] Y^4为N或CR^{C4};

[1052] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N;

[1053] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢、卤基、氰基、-OH、$-NO_2$、$-C(O)NR^{c1}R^{c2}$、$-NR^{c3}R^{c4}$、$-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、$-P(O)R^{c7}R^{c8}$、$-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$、$-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、$-S(O)_2R^{c13}$、$-NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、$-NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

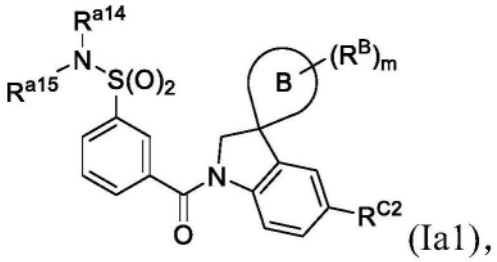
[1054] R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1055] 6.如项1-5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被

取代的C_{6-14}芳基。

[1056] 7.如项1-6中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的苯基。

[1057] 8.一种式(Ia1)化合物:

[1058] 

(Ia1),

[1059] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1060] R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[1061] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[1062] 每个R^B基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[1063] m为0、1、2、3或4;

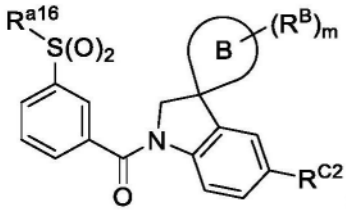
[1064] R^{C2}为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-$C(O)NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-$P(O)R^{c7}R^{c8}$、-$N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、-$S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、-$S(O)_2R^{c13}$、-$NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、-$NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[1065] R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1066] 9.如项8所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-$C(O)NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-$P(O)R^{c7}R^{c8}$、-$N{=}S(O)R^{c9}R^{c10}$、-$S(O)(NR^{c11})R^{c12}$、-$S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;并且R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1067] 10.如项8或项9所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$,并且R^{c5}和R^{c6}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1068] 11.一种式(Ia2)化合物:

[1069] 

(Ia2),

[1070] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1071] R^{a16}为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[1072] 每个R^{B}基团独立地为卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基、或C_{2-6}烯基;或两个相邻R^{B}基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^{B}基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;

[1073] m为0、1、2、3或4;

[1074] R^{C2}为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)$(NR^{c11})R^{c12}$、-$S(O)_2R^{c13}$、-$NR^{c14}C(O)OR^{c15}$、-$NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基;

[1075] R^{c1}-R^{c18}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1076] 12.如项11所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N=S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)$(NR^{c11})R^{c12}$、-$S(O)_2R^{c13}$、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,并且R^{c1}-R^{c13}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1077] 13.如项11或项12所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$,并且R^{c5}和R^{c6}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基。

[1078] 14.如项1-5中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地被取代的5至10元杂芳基。

[1079] 15.如项14所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为吲哚基、吲唑基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、色满基、或喹啉基,所述基团各自任选地被取代。

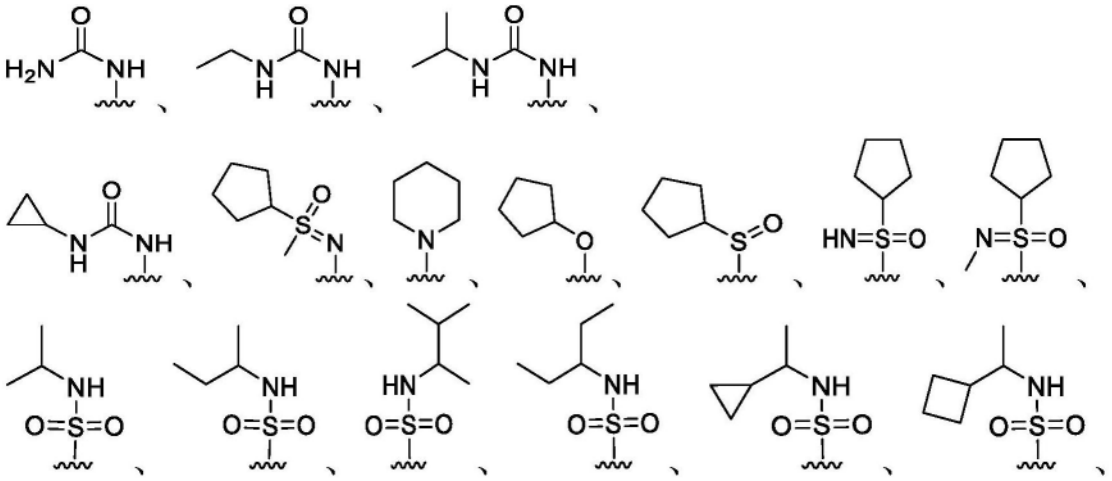
[1080] 16.如项1-15中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a1}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a2}和R^{a3}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a4}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a5}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a6}和R^{a7}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或任选地被C_{1-6}烷基取代的5至12元杂芳基;R^{a8}和R^{a9}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a10}为C_{3-10}环烷基;R^{a11}为C_{3-10}环烷基;R^{a12}为氢或C_{1-6}烷基;R^{a13}为C_{3-10}环烷基;R^{a16}为C_{3-10}环烷基或3至12元杂环烷基,其任选地被一个或多个独立地选自由C_{1-6}烷基或卤基组成的组的取代基取代;R^{a17}和R^{a18}各自独立地为氢或C_{1-6}烷

基;R^{a19}和R^{a20}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、或C_{3-10}环烷基;R^{a21}为C_{3-10}环烷基;并且R^{a22}为C_{3-10}环烷基。

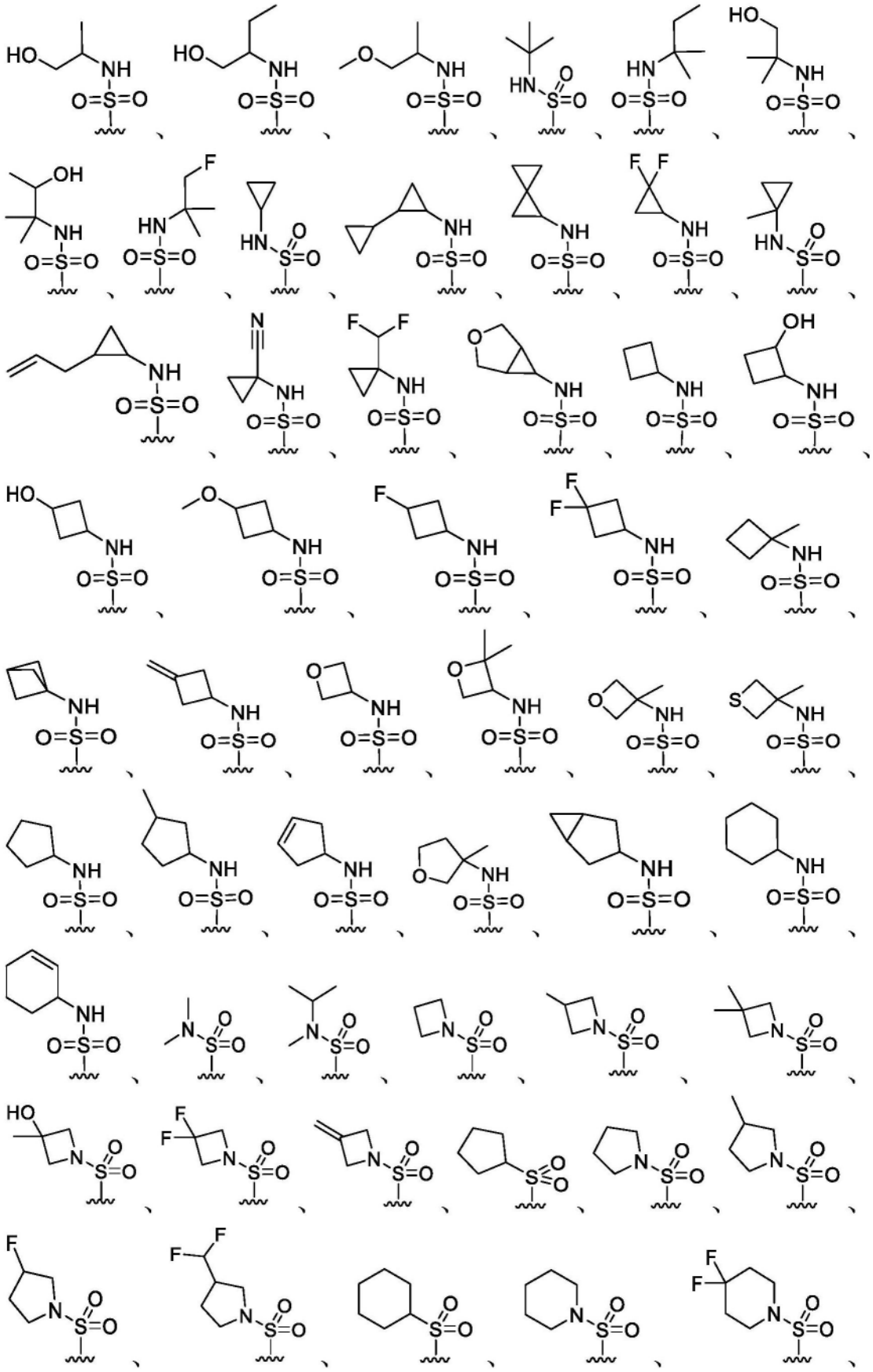
[1081] 17.如项1-16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a14}和R^{a15}各自独立地为氢;任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、-S(C_{1-6}烷基)、和卤基;C_{2-6}烯基;任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{3-10}环烷基:C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由-OH、-O(C_{1-6}烷基)、和卤基组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;C_{3-10}环烯基;或任选地被一个或多个C_{1-6}烷基取代的3至12元杂环烷基。

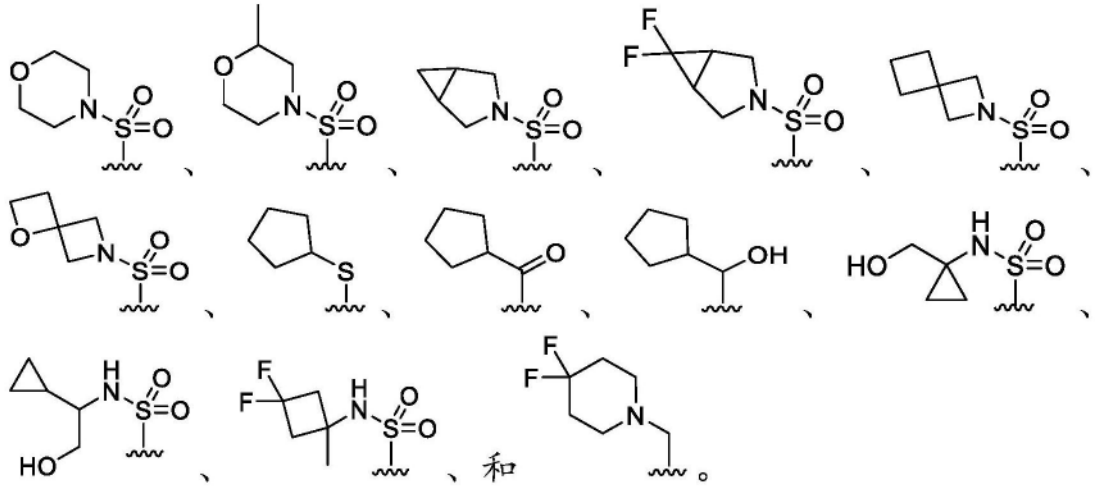
[1082] 18.如项1-17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{a14}为氢并且R^{a15}为叔丁基。

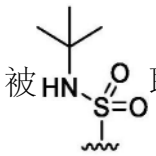
[1083] 19.如项1-18中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:氟、氯、-OH、甲基、氨基、



[1084]



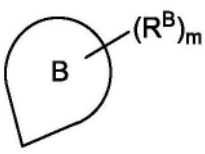
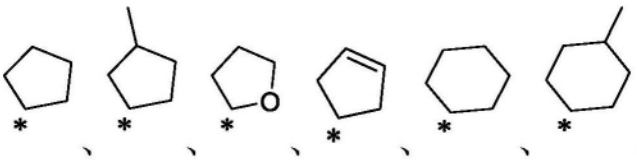
[1085] 

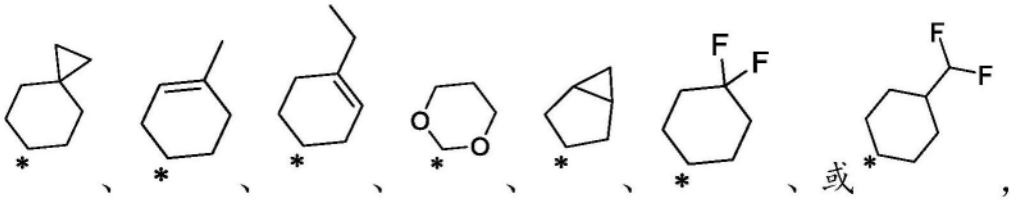
[1086] 20.如项1-13和16-19中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为被取代的苯基。

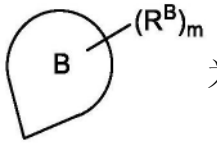
[1087] 21.如项1-20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为C_{5-7}环烷基。

[1088] 22.如项1-20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为5至7元杂环烷基。

[1089] 23.如项1-20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

[1090] 24.如项1-20中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(I)的为

其中*表示与式(I)的其余部分的连接点。

[1091] 25.如项21所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(I)的为



。

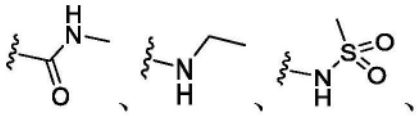
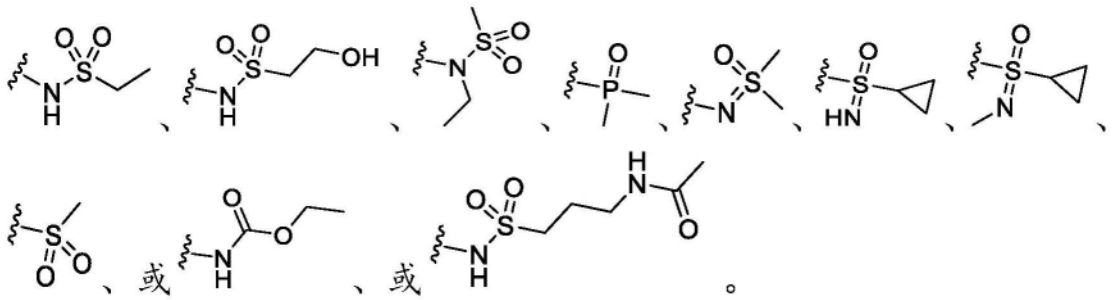
[1092] 26.如项1-25中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

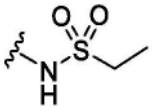
[1093] 27.如项26所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自独立地为氢、卤基、或-NH_2。

[1094] 28.如项26或项27所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自为氢。

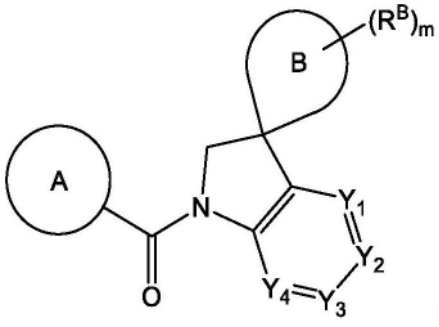
[1095] 29.如项1-25中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为N;Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[1096] 30.如项1-25中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为N;Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[1097] 31.如项1-29中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为氰基、-OH、-CH_2OH、溴、-NO_2、、、或、或。

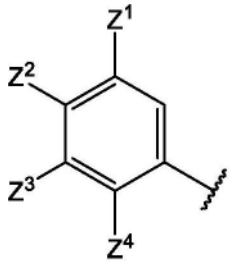
[1098] 32.如项31所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为。

[1099] 33.一种式(II)化合物:

[1100] (II),

[1101] 或其药学上可接受的盐,其中:

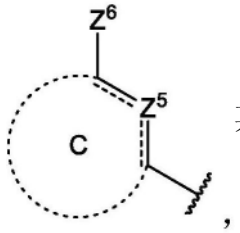
[1102] 环A为

[1103] (i)  其中Z^1、Z^2、Z^3和Z^4各自独立地为氢或R^D,其中R^D为卤基、-OH、-$NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、-$NR^{a6}R^{a7}$、-N=S(O)$R^{a8}R^{a9}$、-OR^{a10}、-$S(O)R^{a11}$、-$S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、-$S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、-$S(O)_2R^{a16}$、-$(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、-$SR^{a21}$、-$C(O)R^{a22}$、-$P(O)(R^{a23})(R^{a24})$、-C=$NR^{a25}$、或被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基或C_{1-3}烷基取代的3至10元杂环烷基,

[1104] 条件是

[1105] (1)当Z^4为氢时,则Z^1和Z^3中的至少一者为R^D;并且

[1106] (2)当Z^4为R^D时,则Z^1为R^D,或

[1107] (ii)  其中

[1108]  为单键或双键,

[1109] Z^5为C-H、N、O、S、或N-X,其中X为H或C_{1-6}烷基;

[1110] Z^6为-$NR^{a26}C(O)NR^{a27}R^{a28}$、-$NR^{a29}C(O)OR^{a30}$、-N=S(O)$R^{a31}R^{a32}$、-$S(O)R^{a33}$、-$S(O)(NR^{a34})R^{a35}$、-$S(O)_2NR^{a36}R^{a37}$、-$S(O)_2R^{a38}$、-$SR^{a39}$、3至10元杂环烷基、-$C(O)R^{a40}$、或-$CH(Z^7)(Z^8)$,其中$Z^7$为氢或-OH,并且$Z^8$为$C_{1-6}$烷基、任选地被一个或多个卤基取代的$C_{3-10}$环烷基、或任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基,并且

[1111] 环C为任选地被一个或多个R^E取代基取代的5至6元杂芳基,其中每个R^E取代基独立地选自由卤基、-OH、和C_{1-6}烷基组成的组,或两个R^E取代基与其所连接的原子一起形成C_{5-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、5至6元杂环烷基、5至6元杂环烯基、或5至6元杂芳基;

[1112] R^{a4}-R^{a40}各自独立地为氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烯基、3至10元杂环烷基、3至10元杂环烯基、C_{6-14}芳基、或5至12元杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代:卤基、氰基、-OH、-O(C_{1-6}烷基)、C_{2-6}烯基、C_{3-10}环烷基、-S(C_{1-6}烷基)、=$CR^{1a1}R^{1a2}$、和任选地被一个或多个独立地选自由卤基、-OH、和-O(C_{1-6}烷基)组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基,其中R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[1113] 环B为C_{5-7}环烷基、C_{5-7}环烯基、或5至7元杂环烷基,所述5至7元杂环烷基中一个或两个环原子各自为氧并且其余环原子各自为碳;

[1114] 每个R^B基团独立地为卤基或任选地被一个或多个卤基取代的C_{1-6}烷基;或两个相邻R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团与其所连接的碳原子一起形成C_{3-10}环烷基;或两个偕位R^B基团一起形成=$CR^{1a3}R^{1a4}$基团,其中R^{1a3}和R^{1a4}各自独立地为氢或C_{1-6}烷基;

[1115] m为0、1、2、3或4；

[1116] Y^1为N或CR^{C1}；

[1117] Y^2为N或CR^{C2}；

[1118] Y^3为N或CR^{C3}；

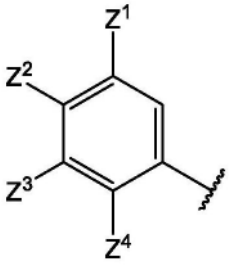
[1119] Y^4为N或CR^{C4}；

[1120] 其中Y^1、Y^2、Y^3和Y^4中不超过三个为N；

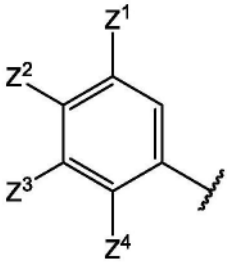
[1121] R^{C1}-R^{C4}各自独立地为氢或R^F，其中R^F为卤基、氰基、-OH、-NO_2、-C(O)$NR^{c1}R^{c2}$、-$NR^{c3}R^{c4}$、-$NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$、-P(O)$R^{c7}R^{c8}$、-N＝S(O)$R^{c9}R^{c10}$、-S(O)(NR^{c11})R^{c12}、-$S(O)_2R^{c13}$、-NR^{c14}C(O)OR^{c15}、-$NR^{c16}S(O)_2(CH_2)_{1-6}NR^{c17}C(O)R^{c18}$、-O-$S(O)_2R^{c19}$、或被一个或多个独立地选自由卤基和-OH组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基，并且

[1122] R^{c1}-R^{c19}各自独立地为氢、C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基：卤基、-O(C_{1-6}烷基)、-NHC(O)(C_{1-6}烷基)、和-OH；

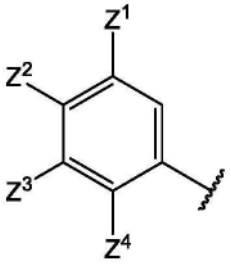
[1123] 条件是

[1124] (1)当环B为未被取代的环戊基时，则环A为

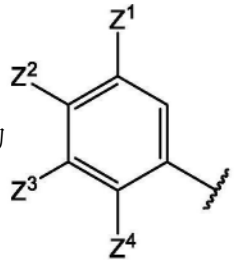
，其中Z^1-Z^4中的至少一者为被一个或多个卤基取代的-$S(O)_2$-(3至10元杂环烷基)，

[1125] (2)当环B为未被取代的环己基并且环A为

时，则R^{C1}-R^{C4}中的至少一者为R^F，和

[1126] (3)当环B为任选地被1-4个R^B取代的5至7元杂环烷基时，则环A为

，其中Z^1-Z^4中的至少一者为任选地被一个或多个卤基取代的-$S(O)_2$-(3至10元杂环烷基)。

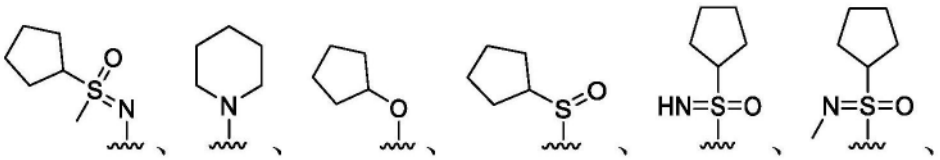
[1127] 34.如项33所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为

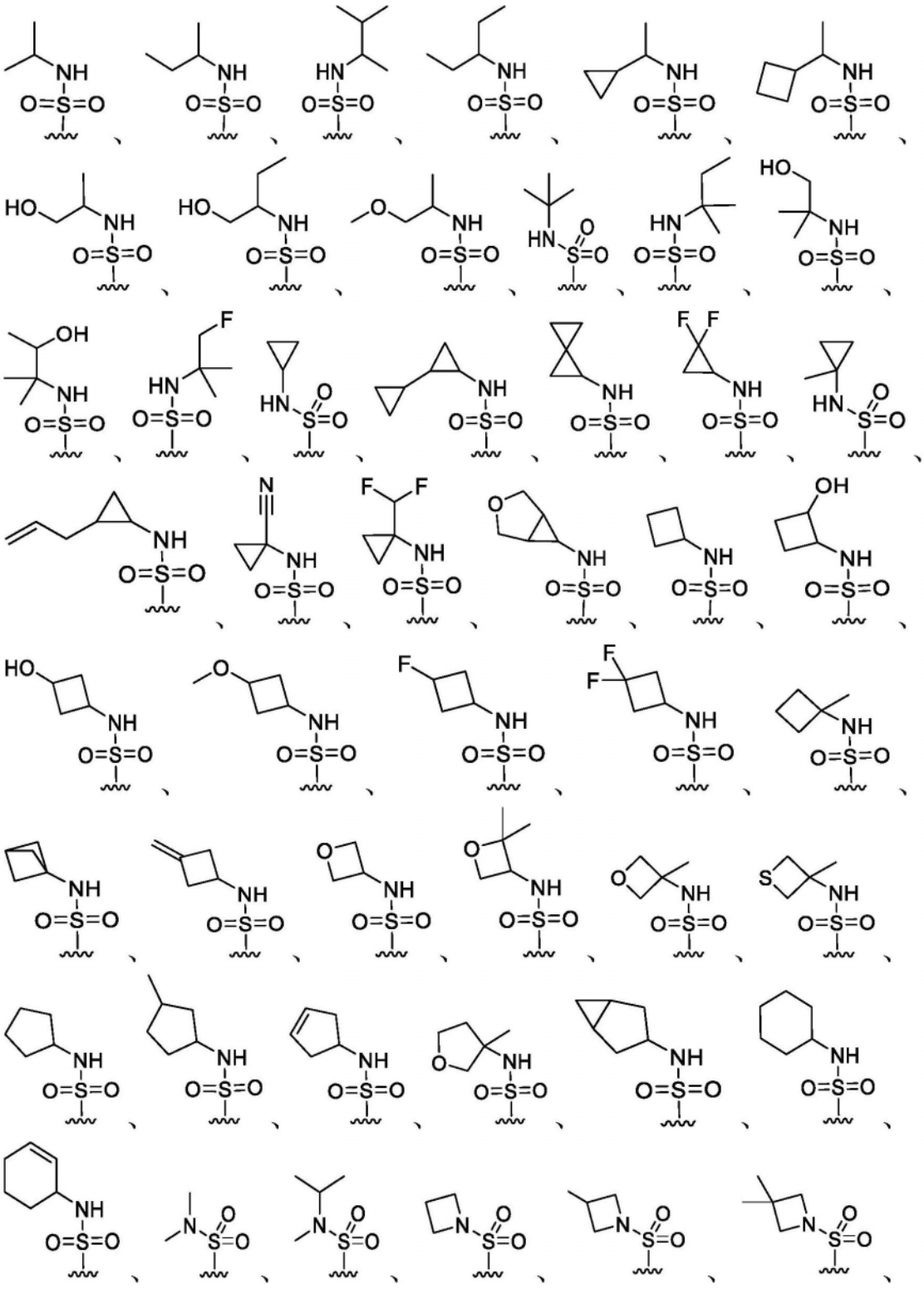
。

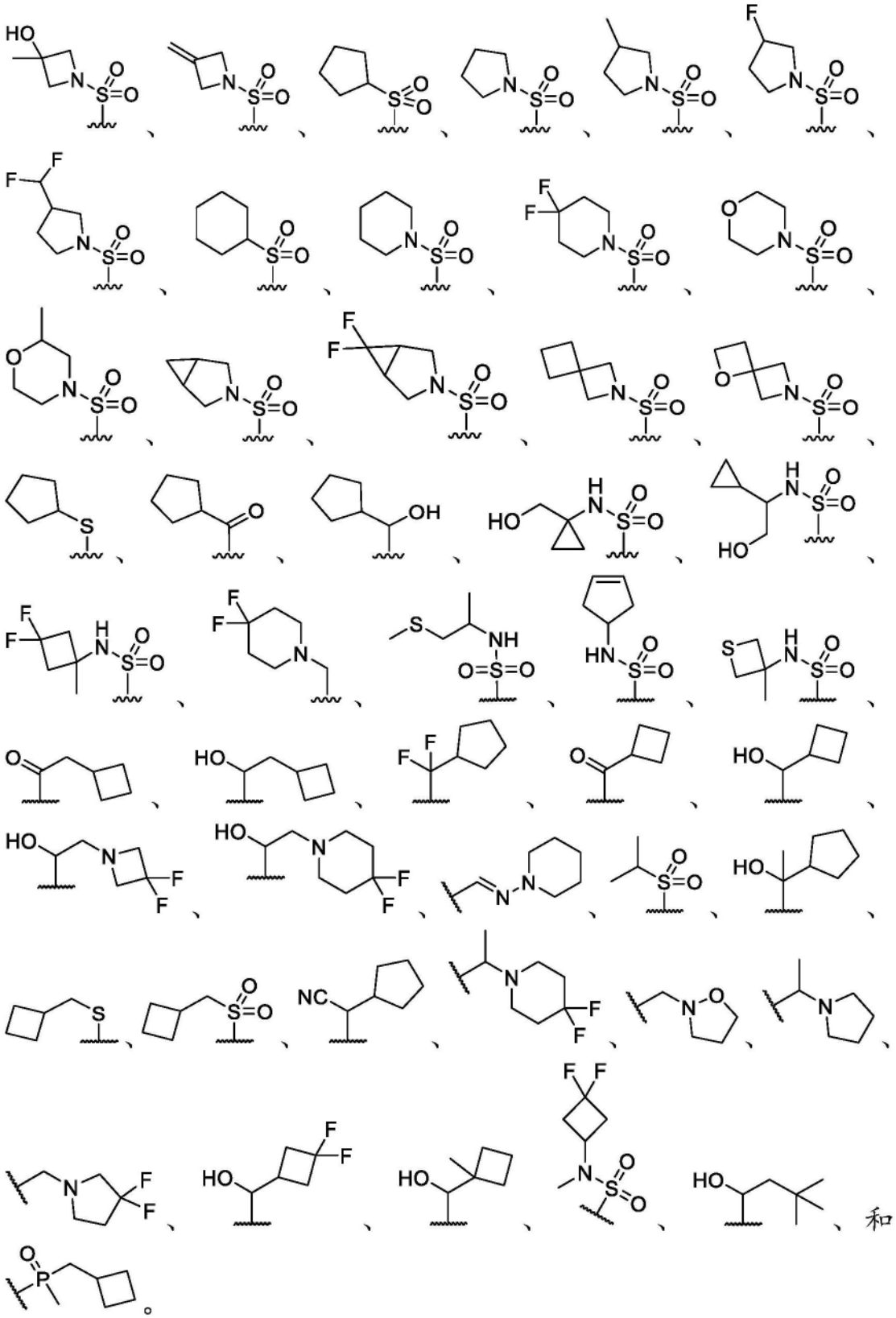
[1128] 35.如项34所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Z^4为氢,并且Z^1和Z^3中的至少一者为R^D,其中R^D为卤基、-OH、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、$-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$、$-C=NR^{a25}$、或被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基或C_{1-3}烷基取代的3至10元杂环烷基。

[1129] 36.如项34所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Z^4为R^D并且Z^1为R^D,其中R^D独立地为卤基、-OH、$-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$、$-NR^{a6}R^{a7}$、$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$、$-OR^{a10}$、$-S(O)R^{a11}$、$-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$、$-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$、$-S(O)_2R^{a16}$、$-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$、$-SR^{a21}$、$-C(O)R^{a22}$、$-P(O)(R^{a23})(R^{a24})$、$-C=NR^{a25}$、或被一个或多个独立地选自由以下组成的组的取代基取代的C_{1-6}烷基:-OH、氰基、C_{3-10}环烷基、和任选地被一个或多个卤基或C_{1-3}烷基取代的3至10元杂环烷基。

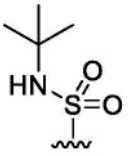
[1130] 37.如项33-36中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Z^1-Z^4中的一者或多者选自由以下组成的组:氟、氯、-OH、$-NH_2$、$-CH_2OH$、

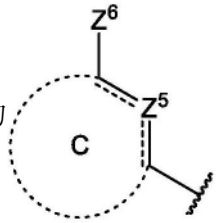


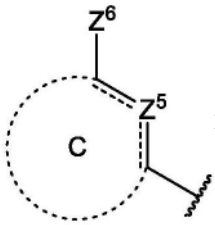


[1131] 

[1132] 38.如项33-37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Z^1-Z^4中的一

者为。

[1133] 39.如项33所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为并且环C为任选地被一个或多个R^E取代基取代的5至6元杂芳基,其中每个R^E取代基独立地选自由卤基、-OH、和C_{1-6}烷基组成的组,或两个R^E取代基与其所连接的原子一起形成C_{5-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、5至6元杂环烷基、5至6元杂环烯基、或5至6元杂芳基。

[1134] 40.如项33或项39所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环A为并且环C为任选地被一个或多个R^E取代基取代的5至6元杂芳基,其中每个R^E取代基独立地选自由卤基、-OH、和C_{1-6}烷基组成的组。

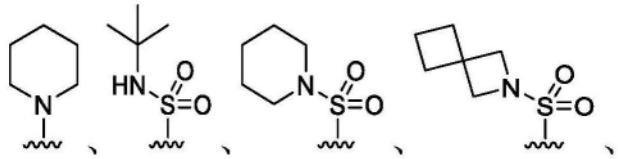
[1135] 41.如项39或项40所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环C为吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、或噁唑基,所述基团各自任选地被取代。

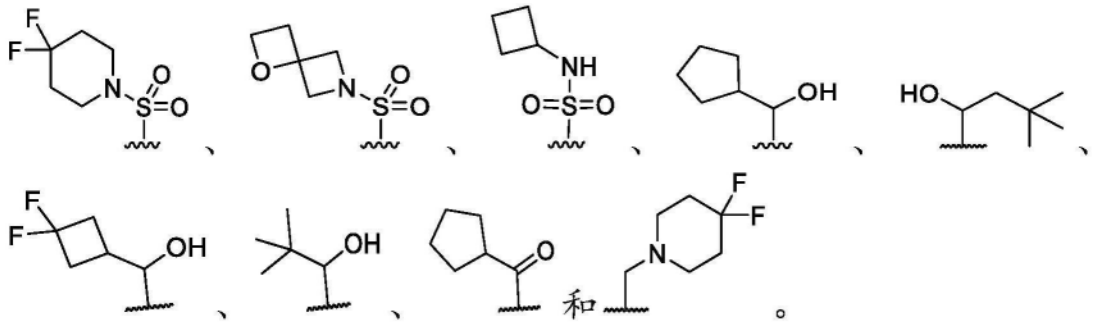
[1136] 42.如项39-41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述一个或多个R^E取代基独立地选自由卤基、-OH、和C_{1-6}烷基组成的组。

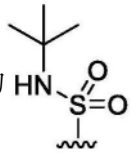
[1137] 43.如项42所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中所述一个或多个R^E取代基为甲基。

[1138] 44.如项39或项40所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中两个R^E取代基与其所连接的原子一起形成C_{5-6}环烷基、C_{5-6}环烯基、5至6元杂环烷基、5至6元杂环烯基、或5至6元杂芳基。

[1139] 45.如项39-44中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Z^6为-CH(Z^7)(Z^8),其中Z^7为氢或-OH,并且Z^8为C_{1-6}烷基、任选地被一个或多个卤基取代的C_{3-10}环烷基、或任选地被一个或多个卤基取代的3至10元杂环烷基。

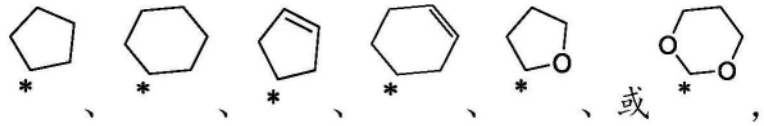
[1140] 46.如项39-44中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Z^6选自由以下组成的组:、、、、

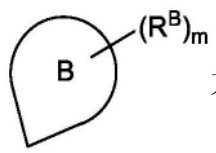


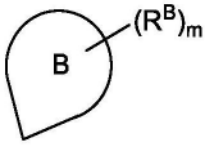
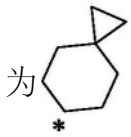
[1141] 47.如项46所述的化合物,其中Z^6为。

[1142] 48.如项33-47中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为C_{5-7}环烷基。

[1143] 49.如项33-47中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为5至7元杂环烷基。

[1144] 50.如项33-47中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中环B为其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。

[1145] 51.如项33-47中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(II)的为其中*表示与式(II)的其余部分的连接点。

[1146] 52.如项51所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中式(II)的为。

[1147] 53.如项33-52中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[1148] 54.如项53所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自独立地为氢、卤基、或-NH_2。

[1149] 55.如项54所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}、R^{C3}、和R^{C4}各自为氢。

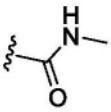
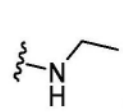
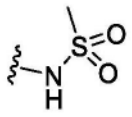
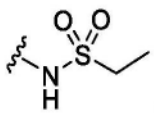
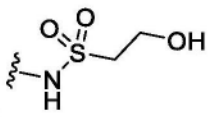
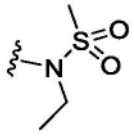
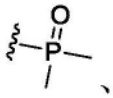
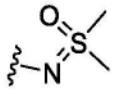
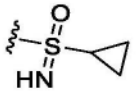
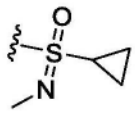
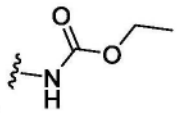
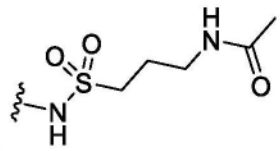
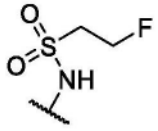
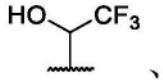
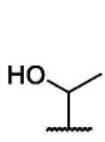
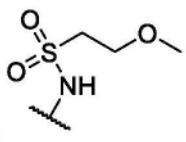
[1150] 56.如项33-52中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为N;Y^2为CR^{C2};Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

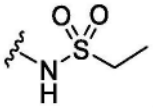
[1151] 57.如项33-52中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Y^1为CR^{C1};Y^2为N;Y^3为CR^{C3};并且Y^4为CR^{C4}。

[1152] 58.如项53或57所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C1}为卤基。

[1153] 59.如项53、56、或57中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C3}为卤基。

[1154] 60.如项53、56、或57中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C4}为卤基或-NH_2。

[1155] 61.如项33-56中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为氰基、-OH、-CH_2OH、氟、溴、-NO_2、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

[1156] 62.如项61所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中R^{C2}为。

[1157] 63.一种化合物、或其药学上可接受的盐,所述化合物选自由表1的化合物组成的组。

[1158] 64.一种化合物、或其药学上可接受的盐,所述化合物选自由表2的化合物组成的组。

[1159] 65.一种药物组合物,所述药物组合物包含项1-64中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体或赋形剂。

[1160] 66.一种抑制KIF18A的方法,所述方法包括使细胞与有效量的项1-64中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或项65所述的药物组合物接触。

[1161] 67.一种治疗有需要的受试者的由KIF18A介导的疾病或疾患的方法,所述方法包

括向所述受试者施用治疗有效量的项1-64中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或项65所述的药物组合物。

[1162] 68.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的项1-64中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或项65所述的药物组合物。

[1163] 69.如项68所述的方法,其中所述癌症选自由以下组成的组:癌瘤、肛门癌、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、小肠癌、阑尾癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿路上皮癌、肝癌、肺癌、胸膜癌、食道癌、头颈癌、鼻咽癌、口咽癌、下咽癌、口腔癌、喉癌、胆道癌、胆囊癌、卵巢癌、睾丸癌、生殖细胞癌、子宫癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、唾液腺癌或皮肤癌、淋巴谱系的造血系统肿瘤、骨髓谱系的造血系统肿瘤、任何谱系的造血系统肿瘤、骨髓瘤、包括肉瘤在内的间充质来源的肿瘤、中枢和周围神经系统肿瘤、神经内分泌来源的肿瘤、内分泌来源的肿瘤、小细胞肿瘤、原发部位不明肿瘤、包括视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤在内的其他肿瘤,和由于癌症存在或进展而导致的其他癌症相关病症。

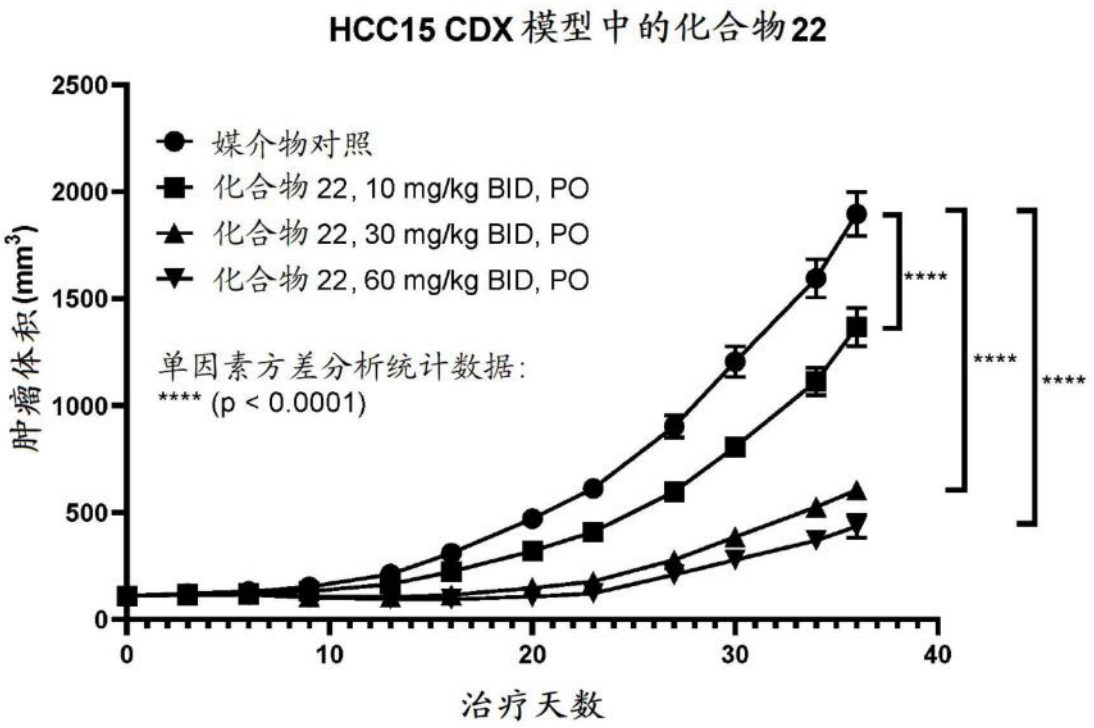

HCC15 CDX模型中的化合物22
媒介物对照
化合物22, 10 mg/kg BID, PO
化合物22, 30 mg/kg BID, PO
化合物22, 60 mg/kg BID, PO
单因素方差分析统计数据:
**** (p < 0.0001)
肿瘤体积 (mm3)
治疗天数
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
****
****
****

图1A

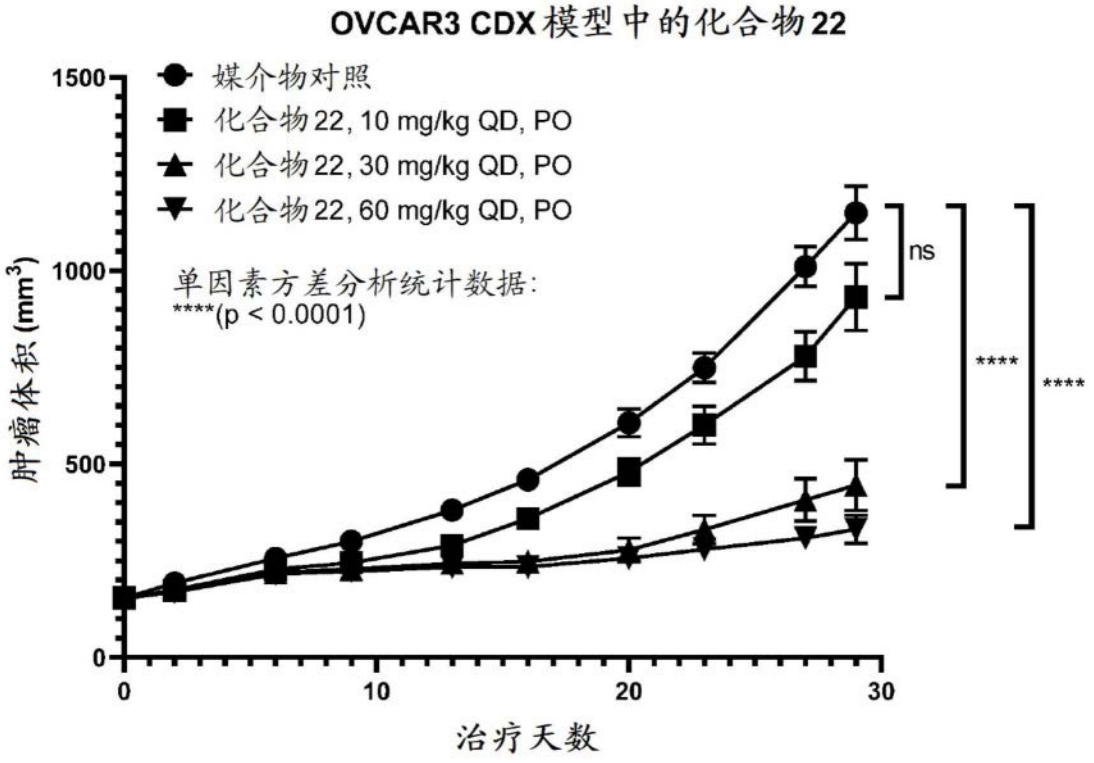

OVCAR3 CDX模型中的化合物22
媒介物对照
化合物22, 10 mg/kg QD, PO
化合物22, 30 mg/kg QD, PO
化合物22, 60 mg/kg QD, PO
单因素方差分析统计数据:
****(p < 0.0001)
肿瘤体积 (mm3)
治疗天数
1500
1000
500
0
0
10
20
30
ns
****
****

图1B

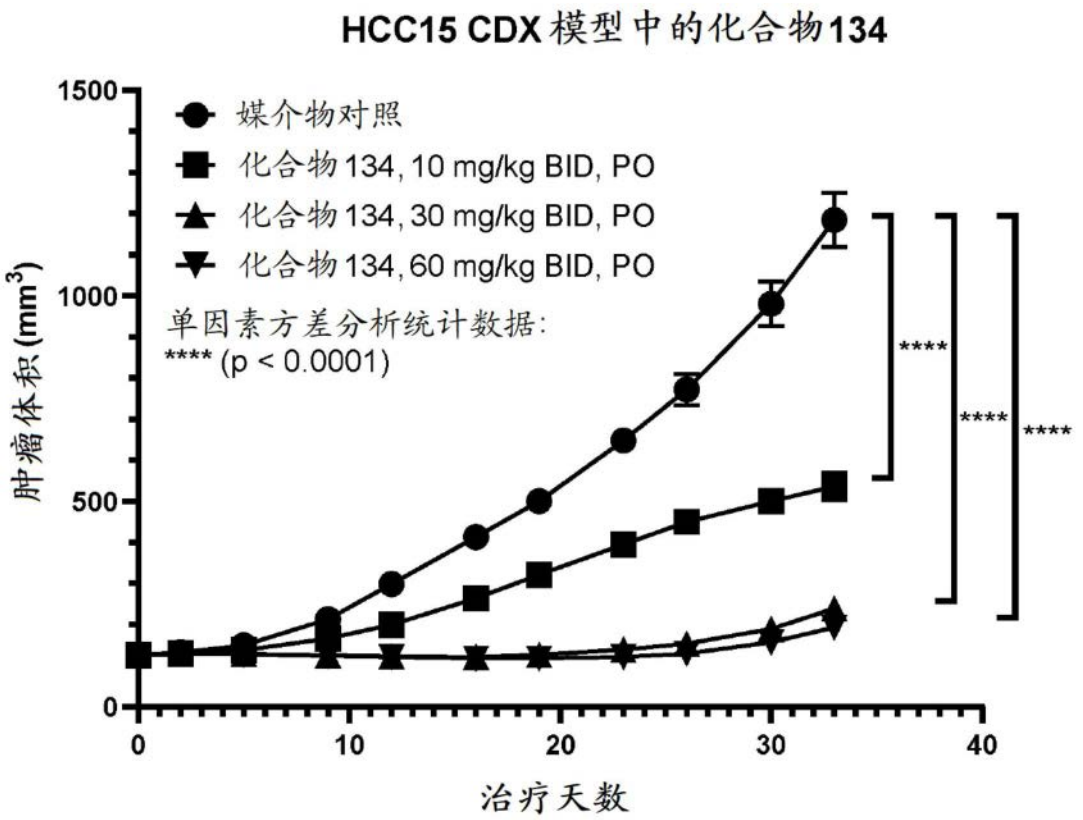

HCC15 CDX模型中的化合物134
媒介物对照
化合物134, 10 mg/kg BID, PO
化合物134, 30 mg/kg BID, PO
化合物134, 60 mg/kg BID, PO
单因素方差分析统计数据:
**** (p < 0.0001)
肿瘤体积 (mm3)
治疗天数
0
500
1000
1500
0
10
20
30
40
****
****
****

图1C

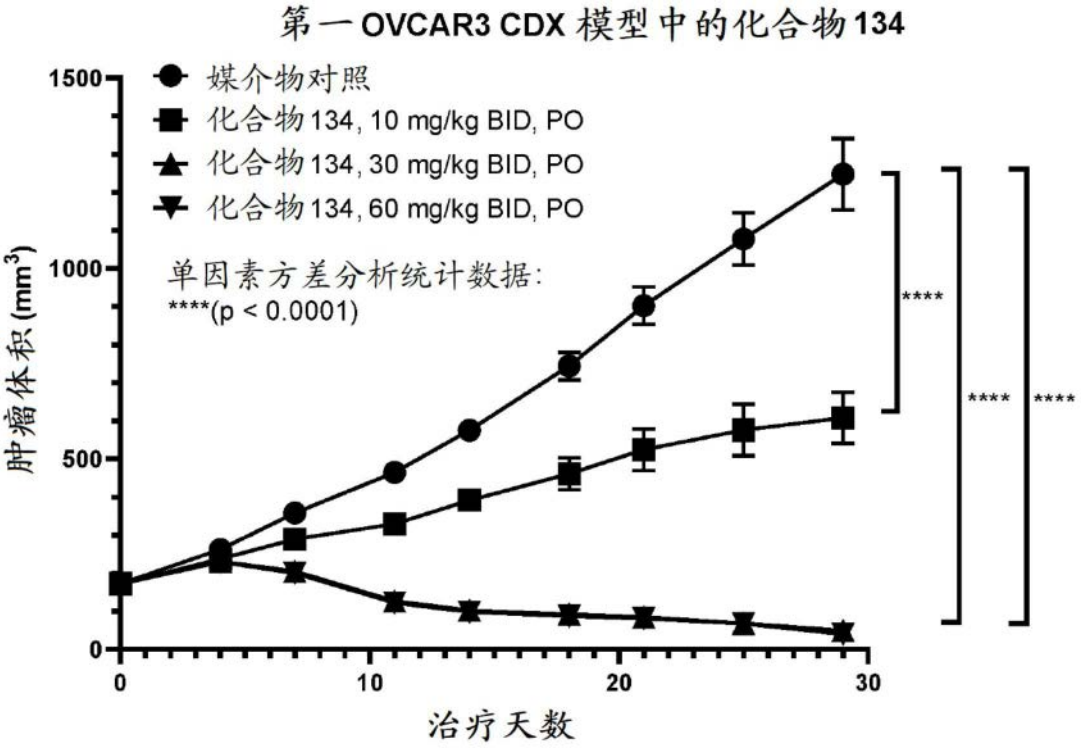

第一OVCAR3 CDX模型中的化合物134
媒介物对照
化合物134, 10 mg/kg BID, PO
化合物134, 30 mg/kg BID, PO
化合物134, 60 mg/kg BID, PO
单因素方差分析统计数据:
****(p < 0.0001)
肿瘤体积 (mm3)
治疗天数
0
500
1000
1500
0
10
20
30
****
****
****

图1D

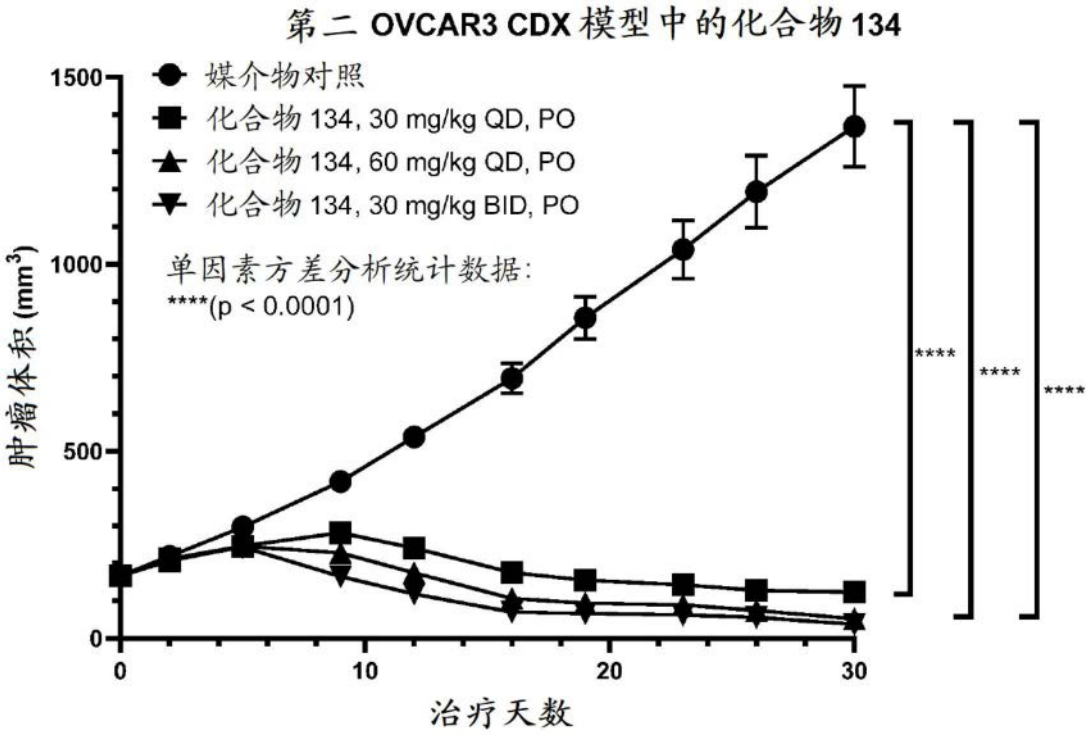

第二 OVCAR3 CDX 模型中的化合物 134
媒介物对照
化合物 134, 30 mg/kg QD, PO
化合物 134, 60 mg/kg QD, PO
化合物 134, 30 mg/kg BID, PO
单因素方差分析统计数据:
****(p < 0.0001)
肿瘤体积 (mm3)
治疗天数
1500
1000
500
0
0
10
20
30
****
****
****

图1E