



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103201261 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 10

- (21) 申请号 201180054364. 2 (51) Int. Cl.
 (22) 申请日 2011. 11. 09 C07D 207/26 (2006. 01)
 (30) 优先权数据 C07D 215/08 (2006. 01)
 PCT/IB2010/055105 2010. 11. 10 IB C07D 215/14 (2006. 01)
 (85) PCT申请进入国家阶段日 C07D 401/06 (2006. 01)
 2013. 05. 10 C07D 417/06 (2006. 01)
 (86) PCT申请的申请数据 A61K 31/397 (2006. 01)
 PCT/IB2011/054993 2011. 11. 09 A61K 31/4015 (2006. 01)
 (87) PCT申请的公布数据 A61K 31/451 (2006. 01)
 W02012/063207 EN 2012. 05. 18 A61K 31/4709 (2006. 01)
 (71) 申请人 埃科特莱茵药品有限公司 A61P 3/04 (2006. 01)
 地址 瑞士阿施维尔 A61P 25/20 (2006. 01)
 A61P 25/30 (2006. 01)
 (72) 发明人 哈马德·艾斯奥维
 克里斯多夫·博斯
 克莉丝汀·普罗奇 比比安·海德曼
 蒂埃里·西弗朗 约迪·T·威廉斯
 (74) 专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
 代理人 李献忠

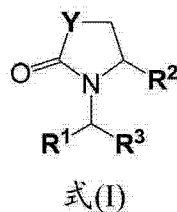
权利要求书15页 说明书153页

(54) 发明名称

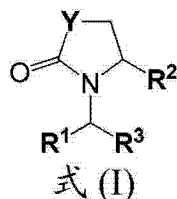
用作为食欲素受体拮抗剂的内酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 内酰胺衍生物, 其中 Y、R¹、R²和 R³如说明书中所描述, 涉及它们的制备, 涉及其药学可接受的盐, 涉及其作为药物的用途, 涉及含有一种或者多种式 (I) 化合物的药物组合物, 特别是它们作为食欲素受体拮抗剂的用途。



1. 式 (I) 的化合物



其中

Y 表示基团 $-(CH_2)_m-$, 其中, m 代表整数 1, 2, 或 3, 其中所述基团可视情况被一个或两个独立地选自以下的取代基取代: (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、羟基、和卤素; 或

Y 表示 $*-CH_2-O-$, $*-CH_2-NH-$, 或 $*-CH_2-N((C_{1-3}) \text{ 烷基})-$; 其中星号表示连接到所述环的所述羰基的键;

R^1 表示芳基或杂芳基, 其中, 所述芳基或杂芳基各自独立地是:

- 被 1, 2, 或 3 个取代基所取代, 其中所述取代基独立地选自:

- (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基-, (C_{1-4}) 烷基-磺酰基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基;

- $-NR^4R^5$, 其中 R^4 和 R^5 独立地为氢或 (C_{1-4}) 烷基, 或者, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的可视情况含有氧原子的 5-, 6- 或 7- 元环;

- 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或单-, 二-, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, 和 (C_{1-3}) 氟烷氧基; 及

- 苯氧基或 5- 或 6- 元杂芳氧基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或单-, 二-, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基;

其中, 最多存在一个选自苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 和苯氧基或 5- 或 6- 元杂芳氧基的取代基;

- 或者, 所述芳基或杂芳基与非芳族的 5- 或 6- 元环稠合, 其中, 所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子; 其中, 所述环视情况被一个或两个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

- 或者, 在特定的情况下, 其中, 所述芳基为萘基, 或者所述杂芳基是双环或三环, 所述芳基或杂芳基还可以是未被取代的;

R^2 代表芳基或 5- 至 10- 元杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基独立地被一个, 两个或三个取代基取代, 其中, 至少一个所述取代基连接在 R^2 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位, 其中,

- 所述取代基独立地选自:

- (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, 羟基- (C_{1-4}) 烷氧基, 二羟基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基; 及

- 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的或单-, 二-, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰

基, (C₁₋₃) 氟烷基, 和 (C₁₋₃) 氟烷氧基;

其中, 最多存在一个苯基或 5- 或 6- 元杂芳基取代基;

• 或者, 两个所述取代基形成与所述芳基或杂芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环, 其中, 所述环视情况包含一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子, 其中, 所述环视情况又被一个或两个独立地选自 (C₁₋₃) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

及, 其余的所述取代基, 如果存在的话, 选自: (C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, 羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, 二羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, 和 (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基; 及

R³ 表示氢原子, 甲基或乙基;

不包括下列化合物:

5-(2- 甲氧基苯基)-1-[(4- 甲氧基苯基) 甲基]-3- 甲基-2- 吡咯烷酮;

或其盐。

2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其中 Y 表示 -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(C₂H₅)-, -CHF-, -CHCl-, -CH(OCH₃)-, -CH(OH)-, -C(CH₃)₂-, -CF₂-, -CH₂-CH₂-, *-CH(CH₃)-CH₂-, *-CH₂-CH(CH₃)-, *-C(CH₃)₂-CH₂-, *-CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, *-CH₂-O-, *-CH₂-NH-, 或 *-CH₂-N(CH₃)-; 其中星号表示连接到所述环的所述羰基的键。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物, 其中 R¹ 表示 Ar¹ 或 Ar³-X-Ar²-, 其中星号表示连接到该分子其余部分的键, 其中

Ar¹ 表示芳基或杂芳基, 其中, 所述芳基或杂芳基独立地是:

• 被 1, 2, 或 3 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自:

◦ (C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, (C₁₋₃) 氟烷基-硫基-, (C₁₋₄) 烷基-磺酰基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基; 及

◦ -NR⁴R⁵, 其中 R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢, (C₁₋₄) 烷基, 或者, R⁴ 及 R⁵ 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5-, 6- 或 7- 元环;

• 或者, 所述芳基或杂芳基与非芳族 5- 或 6- 元环稠合, 其中, 所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子; 其中, 所述环视情况被一个或两个独立地选自 (C₁₋₃) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

• 或者, 在特定的情况下, 其中, 所述芳基为萘基, 或者所述杂芳基是双环或三环, 所述芳基或杂芳基还可以是未被取代的;

Ar² 表示苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是:

• 未取代的或被一个或两个取代基取代的, 其中, 所述取代基独立地选自:

◦ (C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, (C₁₋₃) 氟烷基-硫基-, (C₁₋₄) 烷基-磺酰基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基;

Ar³ 代表苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或单, 二, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基, 和 (C₁₋₃) 氟烷氧基; 及

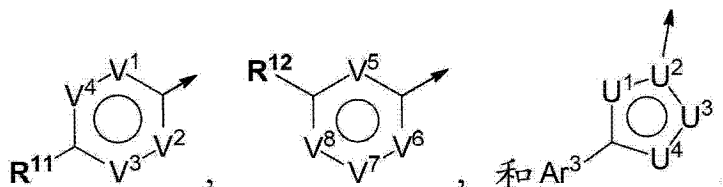
X 代表键, 或氧;

或其盐。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中

R^1 表示萘基或双环杂芳基或三环杂芳基; 其中所述萘基或双环杂芳基或三环杂芳基独立地是未被取代的, 或者独立地被选自 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 烷氧基的取代基所取代;

或者, R^1 表示选自下列各基团的基团:



其中:

• R^{11} 表示 Ar^3-X , (C_{1-3}) 烷氧基或 (C_{1-3}) 氟烷氧基;

• R^{12} 表示 Ar^3-X , 或 $-NR^4R^5$, 其中, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成视情况可含有氧原子的饱和的 5- 或 6- 元环;

• V^1, V^2, V^3 和 V^4 中的一个或者二个独立地是 N 或 CH, 且, 其余的是 CH; 其中, V^1, V^2, V^3 和 V^4 中为 CH 的一个, 视情况可被卤素取代;

• V^5, V^6, V^7 和 V^8 中的一个或者二个独立地是 N 或 CH, 且, 其余的是 CH; 其中, V^5, V^6, V^7 和 V^8 中为 CH 的一个, 视情况可被卤素取代;

• U^2 是 C 或 N, 且 U^1, U^3 , 和 U^4 独立地是 CH, N, O, 或 S, 条件是 U^2, U^1, U^3 , 和 U^4 中的至少一个不是 CH; 其中, U^1, U^3 , 和 U^4 中为 CH 的一个可视情况被甲基取代;

或其盐。

5. 如权利要求 1-4 任意一项所述的化合物, 其中 Ar^3 表示苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或被 (C_{1-4}) 烷基或卤素单取代的;

或其盐。

6. 如权利要求 1-5 任意一项所述的化合物, 其中 Ar^3-X-Ar^2-* 是选自以下各基团的基团: 3- 联苯基, 3-(噻唑基)- 苯基, 2-(噻唑基)- 吡啶 -4- 基, 3-(吡唑基)- 苯基, 2-(吡唑基)- 吡啶 -4- 基, 3-(三唑基)- 苯基, 3-(噁二唑基)- 苯基, 2- 苯基 - 噻唑基, 3-(吡啶基)- 苯基, 3-(嘧啶基)- 苯基, 2- 苯基 - 吡啶 -4- 基, 和 6- 苯基 - 吡啶 -2- 基; 其中, 上述基团视情况被甲基或卤素单取代;

或其盐。

7. 如权利要求 1-6 任意一项所述的化合物, 其中

• R^2 代表苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地被一个, 两个或三个取代基取代, 其中, 至少一个所述取代基连接在 R^2 与所述分子的其余部分的连接点的邻位, 其中, 所述取代基独立地选自:

◦ (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, 羟基 - (C_{1-4}) 烷氧基, 二羟基 - (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基 - (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷氧基; 及

◦ 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的或单取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, 和 (C_{1-3}) 氟烷氧基;

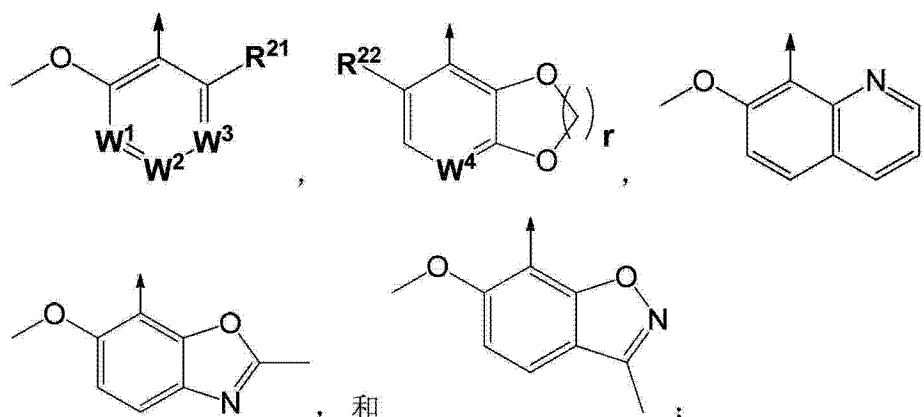
其中, 最多存在一个苯基或 5- 或 6- 元杂芳基取代基;

•或者 R^2 表示萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基, 其中, 所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基优选在桥头原子的 α 位被连接; 且其中, 所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基独立地被一个或两个取代基取代, 其中一个取代基是 (C_{1-4}) 烷氧基, 该取代基连接在 R^2 与所述分子的其余部分的连接点的邻位; 且其余的取代基, 如果存在的话, 是 (C_{1-4}) 烷基;

•或者, R^2 表示选自 2, 3- 二氢苯并呋喃基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基, 苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基, 2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二噁烯基, 苯并 [b] [1, 4] 二噁烯基, 和 2, 3- 二氢 [1, 4] 二噁烯并吡啶基的基团; 其中, 所述基团在该芳香环上在桥头原子的 α 位连接所述分子的其余部分; 且其中, 所述基团的芳族部分视情况被选自 (C_{1-4}) 烷氧基的取代基取代;

或其盐。

8. 如权利要求 1-7 任意一项所述的化合物, 其中 R^2 表示选自下述各基团的基团:



其中,

• W^1 和 W^3 表示 CH, 且 W^2 表示 CR^{23} 或 N; 或者 W^1 和 W^3 中的一个或者两个表示 N, 且 W^2 表示 CH;

• R^{21} 表示甲基, (C_{1-3}) 烷氧基, 卤素, (C_{1-2}) 氟烷氧基, 或三氟甲基;

• R^{22} 表示氢或甲氧基;

• R^{23} 表示氢, 甲基, 甲氧基, 氟, 或氯; 及

• W^4 表示 CH 或 N;

• r 表示整数 1 或 2;

或其盐。

9. 如权利要求 1-8 任意一项所述的化合物, 其中 R^3 代表氢或甲基; 或其盐。

10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其选自:

6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并 [d] 噻唑 -5-基) 甲基) 哌啶 -2- 酮;

6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉 -6-基甲基) 哌啶 -2- 酮;

(R)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉 -2-基甲基) 哌啶 -2- 酮;

(S)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉 -2-基甲基) 哌啶 -2- 酮;

1-((5-氯-6-(二氟甲氧基) 吡啶 -3-基) 甲基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基) 哌啶 -2- 酮;

6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((6-(4-氟苯基) 吡啶 -2-基) 甲基) 哌啶 -2- 酮;

6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶 -3-基) 苄基) 哌啶 -2- 酮;

6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶 -4-基) 苄基) 哌啶 -2- 酮;

- 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-1-基甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-苯基噻吩-2-基)甲基)哌啶-2-酮；
1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮；
1-(3-(1H-咪唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
1-([2,2'-联吡啶]-6-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-5-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)哌啶-2-酮；
1-(2-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
1-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
1-([2,2'-联吡啶]-4-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮；
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)哌啶-2-酮；

6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)哌啶-2-酮;
6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮;
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮;
1-((6-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-1-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;

1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;

7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;

7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-酮;

1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(嘧啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

1-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(4-氯苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((三氟甲基)硫基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)哌啶-2-酮;
1-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(4-(1H-吡咯-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-6-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(2-氟乙氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮;
1-(苯并呋喃-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啶-2-酮;
1-(1-(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)乙基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

1-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-苯氧基苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-酮；
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮；
5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；
1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；
1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-乙氧基苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-异丙氧基苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-丙氧基苄基)哌啶-2-酮；
1-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2-乙氧基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-(噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2-氯-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2-异丙氧基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(6-甲氧基-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)哌啶-2-酮；
1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮；
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-2-酮；
1-(苯并[b]噁吩-5-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮；
(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲氧基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；
(3R*,5S*)-3-氯-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；
(3R*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)吗啉-3-酮;

7-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

1-([1, 1'-联苯]-3-基甲基)-7-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)氮杂环庚烷-2-酮;

7-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;

6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯氧基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮;

6-(3-氯-2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

或其盐。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其选自:

5-([1, 1'-联苯]-2-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-([1, 1'-联苯]-2-基)-3-甲基-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-((4-甲基噻唑-2-基)氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-乙氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-乙氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(3-氯-2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(3-氟-2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-3- 氯 -5-(2- 乙氧基 -6- 氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

(3R*, 5S*)-5-(2- 乙氧基 -6- 氟苯基)-3- 羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

1-([1, 1'- 联苯]-3- 基甲基)-5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-3, 3- 二氟吡咯烷-2- 酮;

1-([1, 1'- 联苯]-3- 基甲基)-5-(2- 乙氧基 -6- 甲氧基苯基)-3, 3- 二氟吡咯烷-2- 酮;

(3R*, 5S*)-5-(6- 乙氧基 -2, 3- 二氟苯基)-3- 羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

(3S*, 5S*)-3- 氯 -5-(6- 乙氧基 -2, 3- 二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

(3S*, 5S*)-5-(6- 乙氧基 -2, 3- 二氟苯基)-3- 氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

(3S*, 5S*)-5-(2- 乙氧基 -6- 氟苯基)-3- 氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

(3S*, 5S*)-3- 氯 -5-(2- 乙氧基 -6- 氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

5-(2, 4- 二甲氧基吡啶-3- 基)-3- 甲基-1-(3-(5- 甲基噻唑-2- 基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

5-(2, 4- 二甲氧基吡啶-3- 基)-3- 甲基-1-((2-(对- 甲苯基)噻唑-4- 基)甲基)吡咯烷-2- 酮;

5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-3- 甲基-1-((2-(5- 甲基噻唑-2- 基)吡啶-4- 基)甲基)吡咯烷-2- 酮;

1-(二苯并[b, d] 呋喃-2- 基甲基)-5-(2, 4- 二甲氧基吡啶-3- 基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮;

1-(二苯并[b, d] 呋喃-2- 基甲基)-5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-3, 3- 二氟吡咯烷-2- 酮;

1-([1, 1'- 联苯]-3- 基甲基)-5-(2, 4- 二甲氧基吡啶-3- 基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮;

1-(3-(4- 氯噻唑-2- 基)苄基)-5-(2, 4- 二甲氧基吡啶-3- 基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮;

5-(2, 4- 二甲氧基吡啶-3- 基)-3- 甲基-1-(3-(2- 甲基噻唑-4- 基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

(3R*, 5S*)-1-(二苯并[b, d] 呋喃-2- 基甲基)-5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-3- 羟基吡咯烷-2- 酮;

5-(2- 氟-6- 甲氧基苯基)-3- 甲基-1-((2-(5- 甲基噻唑-2- 基)吡啶-4- 基)甲基)吡咯烷-2- 酮;

1-((2-(1H- 吡唑-1- 基)吡啶-4- 基)甲基)-5-(2- 氟-6- 甲氧基苯基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮;

1-(二苯并[b, d] 呋喃-2- 基甲基)-5-(2- 氟-6- 甲氧基苯基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮;

5-(2- 氟-6- 甲氧基苯基)-3- 甲基-1-((2-(对- 甲苯基)噻唑-4- 基)甲基)吡咯

烷-2-酮；

5-(2-氟-6-甲氧基苄基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2-氟-6-甲氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-甲氧基苄基)-3-甲基-1-((2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

(3S*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苄基)-3-氟吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苄基)-3-氟吡咯烷-2-酮；

(3S*, 5S*)-3-氯-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-1-(3-乙氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-(4-丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-((2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-((2-(对-甲苯基)噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-甲基-1-((2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苄基)-3-甲基-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苄基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苄基)-1-((5-氟-1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苄基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苄基)-3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-5-(2-氟-6-异丙氧基苄基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯

烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-3-氯-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(2-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*, 5S*)-3-氯-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-3,3-二氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

3,3-二氟-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-(2-氟乙氧基)苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-(2-羟基乙氧基)苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(3-(2,2-二氟乙氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-异丙氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b, d]噻吩-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-羟基吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3R*, 5S*)-5-(2-氟-6-(2-氟乙氧基)苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-氟-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-乙氧基-4,6-二氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-4,6-二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)哌啶-2-酮;

6-(6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(2-乙基-6-甲氧基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮;

6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;

7-(2-(吡啶-4-基)苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

1-(3-(噻唑-2-基)苄基)-7-(2-(噻唑-5-基)苯基)氮杂环庚烷-2-酮;

1-(3-(噻唑-2-基)苄基)-7-(2-(噻唑-4-基)苯基)氮杂环庚烷-2-酮;

7-(2-(吡啶-3-基)苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

7-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

6-(6-甲氧基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-2-酮;

6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮;
6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)
哌啶-2-酮;

(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯
烷-2-酮;

(3S*,5S*)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-氟吡咯
烷-2-酮;

(3S*,5S*)-3-氯-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)吡咯
烷-2-酮;和

(3S*,5S*)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯
烷-2-酮;

或其盐。

12. 药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求 1-11 任一项所述的式 (I) 化合物或
其药学可接受的盐作为活性成分,以及至少一种药学可接受的载体。

13. 如权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或其药学可接受的盐,其用作药物。

14. 如权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或其药学可接受的盐,其用于预防或治疗
选自以下组的疾病:所有类型的睡眠障碍,所有类型的压力相关综合症,所有类型的成瘾、
所有类型的在健康人群中和在精神疾病患者和神经系统疾病患者中的认知功能障碍、所有
类型的进食或饮水失调。

15. 如权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或其药学可接受的盐在制备用于预防或
治疗选自以下组的疾病的药物中的用途:所有类型的睡眠障碍,所有类型的压力相关综合
症,所有类型的成瘾、所有类型的在健康人群中和在精神疾病患者和神经系统疾病患者中
的认知功能障碍、所有类型的进食或饮水失调。

用作为食欲素受体拮抗剂的内酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖的式 (I) 内酰胺衍生物及其作为药物的用途。本发明还涉及相关的方面,包括用于制备该化合物的方法,包含一种或多种式 (I) 化合物的药物组合物,且特别是它们用作食欲素受体拮抗剂的用途。

背景技术

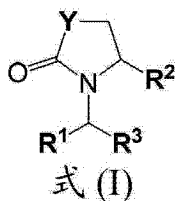
[0002] 食欲素(食欲素 A 或 OX-A 以及食欲素 B 或 OX-B)是由两个研究组在 1998 年发现的新型神经肽,食欲素 A 是一种 33 氨基酸肽,而食欲素 B 是一种 28 氨基酸肽(Sakurai T. 等人,Cell, 1998, 92, 573-585)。食欲素由外侧下丘脑的分离神经元生成,并结合至 G-蛋白-偶合的受体(OX₁ 和 OX₂ 受体)。食欲素-1 受体(OX₁)对 OX-A 具有选择性,而食欲素-2 受体(OX₂)能够结合 OX-A 和 OX-B。据发现食欲素能刺激大鼠体内的食物消耗,从而提示了这些肽作为调节取食行为的中枢反馈机制的介质的生理作用(Sakurai T. 等人,Cell, 1998, 92, 573-585)。另一方面,另有观察发现饮食素调节睡眠和觉醒的状态,从而为嗜睡症以及失眠和其他睡眠障碍提供了潜在的新型治疗方法(Chemelli R.M. 等人,Cell, 1999, 98, 437-451)。再者,已经出版的体外和活体内证据证明腹侧被盖区的食欲素信号在成瘾相关的神经可塑性中起着重要的作用(SL Borgland 等人,Neuron, 2006, 49, 589-601)。

[0003] 因此,从文献可知,食欲素受体在病理学上有很多启示,例如精神抑郁症、情绪病、精神失调症和焦虑症;糖尿病和食欲障碍、味觉障碍、进食障碍、或饮水障碍;下丘脑疾病;生物节律和生物周期节律紊乱;睡眠障碍相关的疾病,例如神经系统疾病、神经性疼痛和不宁腿综合症;与精神疾病有关的失眠;睡眠呼吸暂停;发作性睡病;特发性失眠症;异睡症;良性前列腺肥大;在健康人群中和在精神疾病患者和神经系统疾病患者中所有的痴呆和认知功能障碍;和其他与普通食欲素系统功能障碍有关的疾病。目前在临床上用于治疗原发性失眠的化合物为(2R)-2-[(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基]-N-甲基-2-苯基-乙酰胺(W02005/118548)。在大鼠中,该化合物显示出,例如,警觉性减少,其特征为运动觉醒和运动都减少;剂量依赖地增加 REM 和 NREM 睡眠中的时间(F. Jenck 等人,Nature Medicine 2007, 13, 150-155)。该化合物还显示出在大鼠模型中增强记忆的功能(W02007/105177),以及该化合物还在大鼠模型中对创伤后应激障碍也是有效的(W02009/047723)。

发明内容

[0004] 本发明提供了新颖的内酰胺衍生物,其是人食欲素受体的非肽类拮抗剂。这些化合物特别是在治疗食欲素系统相关的疾病中具有潜在的用途,尤其是包括所有类型的睡眠障碍、所有类型的压力相关综合症、所有类型的成瘾(尤其是精神活性物质的使用、滥用、寻求和恢复)、所有类型的在健康人群中和在精神疾病患者和神经系统疾病患者中的认知功能障碍、所有类型的进食或饮水障碍功能障碍。

[0005] 1) 本发明的第一个方面涉及式 (I) 化合物



其中

Y 表示基团 $-(CH_2)_m-$, 其中, m 代表整数 1, 2, 或 3, 其中所述基团可视情况被一个或两个独立地选自以下的取代基取代: (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、羟基、和卤素; 或

Y 表示 $*-CH_2-O-$, $*-CH_2-NH-$, 或 $*-CH_2-N((C_{1-3}) \text{ 烷基})-$; 其中星号表示连接到所述环的所述羰基的键;

R^1 表示芳基或杂芳基, 其中, 所述芳基或杂芳基各自独立地是:

●被 1, 2, 或 3 个取代基所取代, 其中所述取代基独立地选自:

o (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基-, (C_{1-4}) 烷基-磺酰基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基;

o $-NR^4R^5$, 其中 R^4 和 R^5 独立地为氢或 (C_{1-4}) 烷基, 或者, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的可视情况含有氧原子的 5-, 6- 或 7- 元环;

o 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或单-, 二-, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, 和 (C_{1-3}) 氟烷氧基; 及

o 苯氧基或 5- 或 6- 元杂芳氧基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或单-, 二-, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基;

其中, 最多存在一个选自苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 和苯氧基或 5- 或 6- 元杂芳氧基的取代基;

●或者, 所述芳基或杂芳基与非芳族的 5- 或 6- 元环稠合, 其中, 所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子; 其中, 所述环视情况被一个或两个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

●或者, 在特定的情况下, 其中, 所述芳基为萘基, 或者所述杂芳基是双环或三环, 所述芳基或杂芳基还可以是未被取代的;

R^2 代表芳基或 5- 至 10- 元杂芳基, 其中所述芳基或杂芳基独立地被一个, 两个或三个取代基取代, 其中, 至少一个所述取代基连接在 R^2 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位, 其中,

●所述取代基独立地选自:

o (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, 羟基- (C_{1-4}) 烷氧基, 二羟基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基; 及

o 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的或单-, 二-, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰

基, (C₁₋₃) 氟烷基, 和 (C₁₋₃) 氟烷氧基;

其中, 最多存在一个苯基或 5- 或 6- 元杂芳基取代基;

●或者, 两个所述取代基形成与所述芳基或杂芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环, 其中, 所述环视情况包含一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子, 其中, 所述环可视情况又被一个或两个独立地选自 (C₁₋₃) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

及, 其余的所述取代基, 如果存在的话, 选自: (C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, 羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, 二羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, 和 (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基; 及

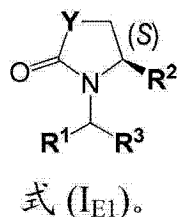
R³ 表示氢原子, 甲基或乙基;

不包括下列化合物:

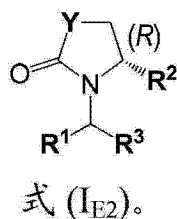
5-(2- 甲氧基苯基)-1-[(4- 甲氧基苯基) 甲基]-3- 甲基-2- 吡咯烷酮 (CAS 登记号 936228-35-2)。

[0006] Denhez 等人, 在“通过铅介导的 N-3- 链烯基氨基甲酸酯的分子内偶联不对称地合成二和三取代的吡咯烷酮”Tetrahedron :Asymmetry2007, 18 (3), 424-434 一文中, 已披露了后一种化合物 (尤其是 (3R*, 5R*) 非对映异构体)。

[0007] 2) 本发明的第二个实施方案涉及如实施方案 1) 的化合物, 其也是式 (I_{E1}) 化合物, 其中, 所述环部分在位置 2 的立体中心是绝对的 (S)-



[0008] 3) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 的化合物, 其也是式 (I_{E2}) 化合物, 其中, 所述环部分在位置 2 的立体中心是绝对的 (R)- 构型:



[0009] 4) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 3) 中任一项的化合物, 其中, 如果 Y 表示基团 -(CH₂)_m-, 那么所述可选的取代基, 如果存在的话, 连接到在所述环的所述羰基基团的 α 位碳原子。在一个次级实施方案中, 所述可选取代基, 如果存在的话, 尤其是甲基或氟。

[0010] 5) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 3) 中任一项的化合物, 其中, Y 表示 -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(C₂H₅)-, -CHF-, -CHCl-, -CH(OC₂H₅)-, -CH(OH)-, -C(CH₃)₂-, -CF₂-, -CH₂-CH₂-, *-CH(CH₃)-CH₂-, *-CH₂-CH(CH₃)-, *-C(CH₃)₂-CH₂-, *-CH₂-C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, *-CH₂-O-, *-CH₂-NH-, 或 *-CH₂-N(CH₃)-[在一个次级实施方案中, Y 表示 -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CHF-, CHCl-, -CH₂-CH₂-, *-CH(CH₃)-CH₂- 或 -CH₂-CH₂-CH₂-; 在另一次级实施方案中, Y 代表 -CH(CH₃)-, -CHF-, -CHCl-, -CH(OH)-, -C(CH₃)₂-, 或 -CF₂-]; 其中星号表示连接到所述环的所述羰基的键。

[0011] 6) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 3) 中任一项的化合物, 其中, Y 表示基团 $-(CH_2)_m-$, 其中, m 代表整数 1, 2, 或 3。

[0012] 7) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 3) 中任一项的化合物, 其中, Y 表示 $*-CH_2-O-$, $*-CH_2-NH-$, 或 $*-CH_2-N(CH_3)-$; 其中, 所述星号表示连接到所述环的所述羰基的键。

[0013] 8) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 7) 中任一项的化合物, 其中, R^1 表示 Ar^1 或 Ar^3-X-Ar^2-* , 其中星号表示连接到该分子其余部分的键, 其中

Ar^1 表示芳基或杂芳基, 其中, 所述芳基或杂芳基独立地是:

●被 1, 2, 或 3 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自:

$o(C_{1-4})$ 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基-, (C_{1-4}) 烷基-磺酰基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基; 及

$o-NR^4R^5$, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢, (C_{1-4}) 烷基, 或者, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5-, 6- 或 7- 元环;

●或者, 所述芳基或杂芳基与非芳族 5- 或 6- 元环稠合, 其中, 所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子; 其中, 所述环视情况被一个或两个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

●或者, 在特定的情况下, 其中, 所述芳基为萘基, 或者所述杂芳基是双环或三环, 所述芳基或杂芳基还可以是未被取代的;

Ar^2 表示苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是:

●未取代的或被一个或两个取代基取代的, 其中, 所述取代基独立地选自:

$o(C_{1-4})$ 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基-, (C_{1-4}) 烷基-磺酰基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基;

Ar^3 代表苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或单, 二, 或三取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, 和 (C_{1-3}) 氟烷氧基; 及

X 代表键, 或氧。

[0014] 9) 另一个实施方案涉及如实施方案 8 的化合物), 其中

Ar^1 表示芳基, 其中, 所述芳基为:

●被 1, 2, 或 3 个取代基所取代, 所述取代基独立地选自:

$o(C_{1-4})$ 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基-, (C_{1-4}) 烷基-磺酰基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基; 及

$o-NR^4R^5$, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢, (C_{1-4}) 烷基, 或者, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5-, 6- 或 7- 元环;

●或者, 所述芳基与非芳族 5- 或 6- 元环稠合, 其中, 所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子; 其中, 所述环视情况被一个或两个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

●或者,在特定的情况下,其中,所述芳基为萘基,其还可以是未被取代的;

或者, Ar^1 表示杂芳基,其中,所述杂芳基为:

●被 1, 2, 或 3 个取代基所取代,所述取代基独立地选自:

$\text{o}(\text{C}_{1-4})$ 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基-, (C_{1-4}) 烷基-磺酰基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基;及

$\text{o}-\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢, (C_{1-4}) 烷基, 或者, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5-, 6- 或 7- 元环;

●或者,所述杂芳基与非芳族 5- 或 6- 元环稠合,其中,所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子;其中,所述环视情况被一个或两个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基, 氧代基和卤素的取代基所取代;

●或者,在特定的情况下,其中,所述杂芳基是双环或三环,其还可以是未被取代的。

[0015] 10) 另一个实施方案涉及如实施方案 8) 或 9) 的化合物,其中,

Ar^1 表示芳基,其中,所述芳基为:

●被 1 或 2 个取代基所取代,其中所述取代基独立地选自:

$\text{o}(\text{C}_{1-4})$ 烷氧基, 卤素, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, (C_{1-4}) 烷基-磺酰基, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基-, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基;及

$\text{o}-\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5- 或 6- 元环;

●或者,所述芳基与非芳族 5- 或 6- 元环稠合,其中,所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子;其中,所述环视情况被两个卤素取代基所取代;

●或者,在特定的情况下,其中,所述芳基为萘基,其还可以是未被取代的;

或者, Ar^1 表示杂芳基,其中,所述杂芳基为:

●被 1 或 2 个取代基所取代,其中所述取代基独立地选自:

$\text{o}(\text{C}_{1-4})$ 烷基, (C_{3-6}) 环烷基, 卤素, (C_{1-3}) 氟烷氧基;及

$\text{o}-\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷环;

●或者,在特定的情况下,其中,所述杂芳基是双环或三环,所述杂芳基还可以是未被取代的。

[0016] 11) 再一个实施方案涉及如实施方案 8) 至 10) 中任一项的化合物,其中,

Ar^1 表示芳基或杂芳基,其中,所述芳基或杂芳基独立地是:

●被 1 或 2 个取代基所取代,其中所述取代基独立地选自:

$\text{o}(\text{C}_{1-4})$ 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基;及

$\text{o}-\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5- 或 6- 元环;

●或者,在特定的情况下,其中,所述芳基为萘基,或者所述杂芳基是双环或三环,所述芳基或杂芳基还可以是未被取代的。

[0017] 12) 再一个实施方案涉及如实施方案 8) 至 10) 中任一项的化合物,其中,

Ar^1 表示芳基或杂芳基,其中,所述芳基或杂芳基独立地是:

●苯基或 5- 或 6- 元杂芳基,其独立地被 1 或 2 个取代基所取代,其中,

○ 一个取代基选自 (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, 和 $-NR^4R^5$, 其中, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5- 或 6- 元环;

○ 和另一个取代基, 如果存在的话, 是卤素;

● 或者, 所述芳基为萘基, 或者所述杂芳基是双环或三环, 其中, 所述萘基或双环杂芳基或三环杂芳基独立地是未被取代的, 或者独立地被选自 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 烷氧基的取代基所取代。

[0018] 13) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 12) 中任一项的化合物, 其中, Ar^1 表示芳基。

[0019] 14) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 12) 中任一项的化合物, 其中, Ar^1 表示杂芳基。

[0020] 15) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 14) 中任一项的化合物, 其中, Ar^2 表示苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的, 或者如所定义的方式被取代(特别是, 未被取代的或者被一个取代基取代的, 其中该取代基为卤素)。

[0021] 16) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 15) 中任一项的化合物, 其中, Ar^2 表示苯基(特别是苯基 -1, 4- 二基, 或苯基 -1, 3- 二基); 其中所述苯基优选是未被取代的(尽管有基团 $-X-Ar^3$), 或者如所定义的方式被取代。

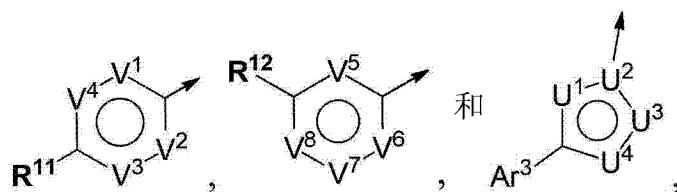
[0022] 17) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 15) 中任一项的化合物, 其中, Ar^2 表示 5- 或 6- 元杂芳基(特别是 5- 元杂芳基, 其中基团 $-X-Ar^3$ 和该分子的其余部分以 1, 3- 二基排列方式连接; 或是 6- 元杂芳基, 其中基团 $-X-Ar^3$ 和该分子的其余部分以 1, 3- 二基或 1, 4- 二基排列方式连接); 其中所述 5- 或 6- 元杂芳基优选是未被取代的(尽管有基团 $-X-Ar^3$), 或者如所定义的方式被取代。

[0023] 18) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 17) 中任一项的化合物, 其中, R^1 表示 Ar^1 。

[0024] 19) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 17) 中任一项的化合物, 其中, R^1 表示 Ar^3-X-Ar^2-* , 其中星号表示连接到所述分子其余部分的键。

[0025] 20) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 8) 中任一项的化合物, 其中, R^1 表示萘基或双环杂芳基或三环杂芳基; 其中所述萘基或双环杂芳基或三环杂芳基独立地是未被取代的, 或者独立地被选自 (C_{1-4}) 烷基和 (C_{1-4}) 烷氧基的取代基所取代;

或者, R^1 表示选自下列各基团的基团:



其中:

● R^{11} 表示 Ar^3-X , (C_{1-3}) 烷氧基或 (C_{1-3}) 氟烷氧基;

● R^{12} 表示 Ar^3-X , 或 $-NR^4R^5$, 其中, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5- 或 6- 元环;

● V^1, V^2, V^3 和 V^4 中的一个或者二个独立地是 N 或 CH, 且, 其余的是 CH; 其中, V^1, V^2, V^3

和 V^4 中为 CH 的一个,视情况可被卤素取代;

● V^5, V^6, V^7 和 V^8 中的一个或者二个独立地是 N 或 CH,且,其余的是 CH;其中, V^5, V^6, V^7 和 V^8 中为 CH 的一个(尤其是 V^5, V^7 和 V^8 中为 CH 的一个),视情况可被卤素取代;

● U^2 是 C 或 N,且 U^1, U^3 , 和 U^4 独立地是 CH, N, O, 或 S,条件是 U^2, U^1, U^3 , 和 U^4 中的至少一个不是 CH;其中, U^1, U^3 , 和 U^4 中为 CH 的一个可视情况被甲基取代。

[0026] 21) 另一个实施方案涉及如实施方案 20) 的化合物,其中

● R^{11} 表示 Ar^3-O , (C_{2-3}) 烷氧基,或(尤其是) (C_{1-3}) 氟烷氧基;

● R^{12} 表示 Ar^3-X , 或 $-NR^4R^5$, 其中, R^4 及 R^5 和与它们所连接的氮原子一起形成饱和的视情况可含有氧原子的 5- 或 6- 元环;

● V^3 和 V^4 中的一个独立地是 N 或 CH,且, V^1, V^2, V^3 和 V^4 中剩余的是 CH;其中, V^1, V^2, V^3 和 V^4 中为 CH 的一个(尤其是 V^3 和 V^4 中为 CH 的一个),视情况可被卤素取代;

● V^5 和 V^8 中的一个独立地是 N 或 CH,且, V^5, V^6, V^7 和 V^8 中剩余的是 CH;其中, V^5, V^6, V^7 和 V^8 中为 CH 的一个(尤其是 V^5, V^7 和 V^8 中为 CH 的一个),视情况可被卤素取代;

● U^2 是 C 或 N,且 U^1, U^3 , 和 U^4 独立地是 CH, N, O, 或 S,条件是 U^2, U^1, U^3 , 和 U^4 中的至少一个不是 CH;其中, U^1, U^3 , 和 U^4 中为 CH 的一个可视情况被甲基取代。

[0027] 22) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 21) 中任一项的化合物,其中, Ar^3 表示苯基或 5- 或 6- 元杂芳基,其中,所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未取代的或被 (C_{1-4}) 烷基或卤素(特别是 (C_{1-4}) 烷基,尤其是甲基)单取代的。在一个次级实施方案中,如果 Ar^3 表示苯基,所述苯基特别是未被取代的;以及,如果 Ar^3 表示 5- 或 6- 元杂芳基,所述杂芳基特别是未被取代的,或者被甲基单取代的。

[0028] 23) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 22) 中任一项的化合物,其中, X 表示键。

[0029] 24) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 22) 中任一项的化合物,其中, X 表示氧。

[0030] 25) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 17) 或 19) 中任一项的化合物,其中, Ar^3-X-Ar^2-* 是选自以下各基团的基团: 3- 联苯基, 3-(噻唑基)-苯基, 2-(噻唑基)-吡啶-4-基, 3-(吡唑基)-苯基, 2-(吡唑基)-吡啶-4-基, 3-(三唑基)-苯基, 3-(噁二唑基)-苯基, 2-苯基-噻唑基, 3-(吡啶基)-苯基, 3-(嘧啶基)-苯基, 2-苯基-吡啶-4-基, 和 6-苯基-吡啶-2-基;其中,上述基团视情况被甲基或卤素单取代。在一个次级实施方案中,该 Ar^3-X-Ar^2-* 基团尤其是选自: 3-噻唑-5-基-苯基, 3-噻唑-4-基-苯基, 3-噻唑-2-基-苯基, 3-(2-甲基-噻唑-4-基)苯基, 3-(5-甲基-噻唑-2-基)-苯基, 2-噻唑-2-基-吡啶-4-基, 3-吡唑-1-基-苯基, 2-吡唑-1-基-吡啶-4-基, 3-[1, 2, 3]三唑-2-基-苯基, 3-(5-甲基-[1, 2, 4]噁二唑-3-基)-苯基, 2-苯基-噻唑-4-基, 3-吡啶-2-基-苯基, 3-吡啶-3-基-苯基, 3-吡啶-4-基-苯基, 3-氯-5-(吡啶-2-基)-苯基, 4-氟-3-(吡啶-2-基)-苯基, 2-氟-3-(吡啶-2-基)-苯基, 3-嘧啶-2-基-苯基, 2-苯基-吡啶-4-基, 和 6-苯基吡啶-2-基。

[0031] 26) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 25) 中任一项的化合物,其中,

R^2 代表芳基或 5- 至 10- 元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基独立地被一个,两个或三个取代基取代,其中,至少一个所述取代基连接在 R^2 与所述分子的其余部分连接的连接点的

邻位,其中,

●所述取代基独立地选自:

o(C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, 羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, 二羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基;及

o 苯基,其中,所述苯基独立地是未被取代的或单-,二-,或三取代的,其中,所述取代基独立地选自:(C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基,和 (C₁₋₃) 氟烷氧基;

其中,最多存在一个苯基取代基;

●或者,两个所述取代基可以形成与所述芳基或杂芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环,其中,所述环视情况包含一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子;且,所述取代基的剩余部分,如果存在的话,选自:(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₃) 氟烷氧基,羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基,和 (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基(特别是(C₁₋₄) 烷氧基,尤其是甲氧基)。

[0032] 27) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 25) 中任一项的化合物,其中,

●R² 代表苯基或 5- 或 6- 元杂芳基,其中所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地被一个,两个或三个取代基取代,其中,至少一个所述取代基连接在 R² 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位,其中,所述取代基独立地选自:

o(C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基,羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, 二羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基;及

o 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基,其中,所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的或单-,二-,或三取代的,其中,所述取代基独立地选自:(C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基,和 (C₁₋₃) 氟烷氧基;

其中,最多存在一个苯基或 5- 或 6- 元杂芳基取代基;

●或 R² 表示萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基,其中,所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基优选在桥头原子的 α 位被连接;且其中,所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基独立地被一个或两个取代基取代,其中一个取代基选自:(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₃) 氟烷氧基,羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基,和 (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基(特别是(C₁₋₄) 烷氧基,尤其是甲氧基),该取代基连接在 R² 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位;且其余的取代基,如果存在的话,是 (C₁₋₄) 烷基;

●或者, R² 表示选自 2,3-二氢苯并呋喃基,苯并二氢吡喃基,苯并吡喃基(chromenyl),苯并[1,3]二氧杂环戊烯基,2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯基,苯并[b][1,4]二噁烯基,和 2,3-二氢[1,4]二噁烯并吡啶基的基团;其中,所述基团在该芳香环上在桥头原子的 α 位连接所述分子的其余部分;且其中,所述基团的非芳族部分视情况被一个或两个取代基取代,该一个或两个取代基独立地选自:(C₁₋₃) 烷基,氧代基和卤素;且其中,所述基团的芳族部分(优选在其他邻位上)视情况被取代基取代,该取代基选自:(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₃) 氟烷氧基,羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基,和 (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基(特别是(C₁₋₄) 烷氧基,尤其是甲氧基)。在一个次级实施方案中,这些基团的非芳族部分和芳族部分都是未被取代的。

[0033] 28) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 25) 中任一项的化合物,其中,

●R² 代表苯基或 5- 或 6- 元杂芳基,其中所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地被一个,两个或三个取代基取代,其中,至少一个所述取代基连接在 R² 与所述分子的其余部分连接

的连接点的邻位,其中,所述取代基独立地选自:

o(C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, 羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, 二羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基;及

o 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的或单取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C₁₋₃) 氟烷基, 和 (C₁₋₃) 氟烷氧基(优选地, 这些苯基或 5- 或 6- 元杂芳基是未被取代的苯基);

其中, 最多存在一个苯基或 5- 或 6- 元杂芳基取代基;

●或 R² 表示萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基, 其中, 所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基优选在桥头原子的 α 位被连接; 且其中, 所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基独立地被一个或两个取代基取代, 其中一个取代基是 (C₁₋₄) 烷氧基(优选是甲氧基), 该取代基连接在 R² 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位; 且其余的取代基, 如果存在的话, 是 (C₁₋₄) 烷基;

●或者, R² 表示选自 2, 3- 二氢苯并呋喃基, 苯并二氢吡喃基, 苯并吡喃基(chromenyl), 苯并[1, 3] 二氧杂环戊烯基, 2, 3- 二氢- 苯并[1, 4] 二噁烯基, 苯并[b][1, 4] 二噁烯基, 和 2, 3- 二氢[1, 4] 二噁烯并吡啶基的基团; 其中, 所述基团在该芳香环上在桥头原子的 α 位连接所述分子的其余部分; 且其中, 所述基团的芳族部分(优选在其他邻位上) 视情况可被选自 (C₁₋₄) 烷氧基(优选是甲氧基) 的取代基取代。在一个次级实施方案中, 这些基团是未被取代的。

[0034] 29) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 25) 中任一项的化合物, 其中,

●R² 代表苯基或 6- 元杂芳基, 其中所述苯基或 6- 元杂芳基独立地被两个取代基取代, 该两个取代基连接在 R² 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位, 其中, 所述取代基独立地选自:

o(C₁₋₄) 烷基, (C₁₋₄) 烷氧基, 卤素, (C₁₋₃) 氟烷基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, 羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, 二羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, 和 (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基;

●或者, R² 表示萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基(优选的), 其中, 所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基优选在桥头原子的 α 位被连接; 且其中, 所述萘基或 8- 至 10- 元双环杂芳基独立地被一个或两个取代基取代, 其中一个取代基是 (C₁₋₄) 烷氧基(优选是甲氧基), 该取代基连接在 R² 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位; 且其余的取代基, 如果存在的话, 是 (C₁₋₄) 烷基;

●或 R² 表示选自苯并[1, 3] 二氧杂环戊烯-4- 基, 和 2, 3- 二氢- 苯并[1, 4] 二噁烯-5- 基的基团; 其中, 所述基团的芳族部分(优选在其他邻位上) 视情况可被 (C₁₋₄) 烷氧基(优选是甲氧基) 取代。在一个次级实施方案中, 这些基团是未被取代的。

[0035] 30) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 29) 中任一项的化合物, 其中,

R² 代表芳基或 5- 至 10- 元杂芳基(优选是苯基或 6- 元杂芳基), 其中所述芳基或 5- 至 10- 元杂芳基独立地被一个, 两个或三个取代基取代, 其中, 至少一个所述取代基连接在 R² 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位; 其中,

●所述邻位取代基选自:

o(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₃) 氟烷氧基, 羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, 二羟基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₃₋₆) 环烷基-(C₁₋₄) 烷氧基, (C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基; 及

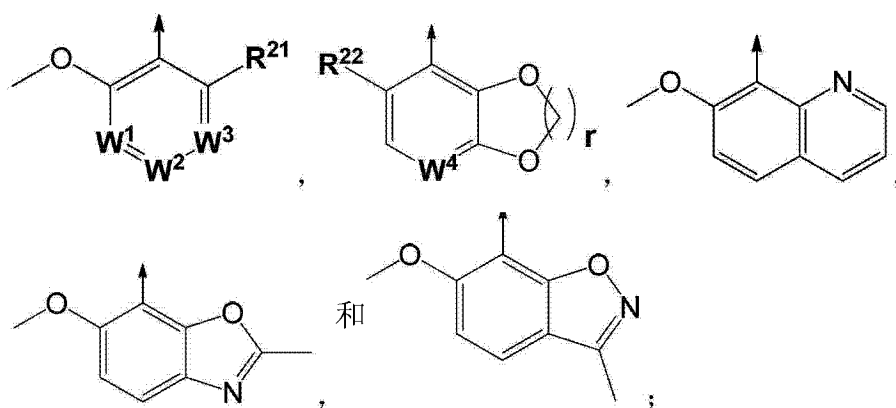
o 苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的或单取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, 和 (C_{1-3}) 氟烷氧基 (优选地, 这些苯基或 5- 或 6- 元杂芳基是未被取代的苯基);

● 且, 剩余的取代基, 如果有的话, 独立地选自:

o (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, (C_{1-3}) 氟烷基, (C_{1-3}) 氟烷氧基, 羟基- (C_{1-4}) 烷氧基, 二羟基- (C_{1-4}) 烷氧基, (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基, 和 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基。

[0036] 在一个次级实施方案中, 如果所述芳基或者杂芳基是单环, 优选地, 所述剩余的取代基中的一个连接在 R^2 与所述分子的其余部分连接的连接点的另一个邻位。

[0037] 31) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 25) 中任一项的化合物, 其中, R^2 表示的基团选自:



其中,

● W^1 和 W^3 表示 CH, 且 W^2 表示 CR^{23} 或 N; 或者 W^1 和 W^3 中的一个或者两个表示 N, 且 W^2 表示 CH;

● R^{21} 表示甲基, (C_{1-3}) 烷氧基, 卤素, (C_{1-2}) 氟烷氧基, 或三氟甲基 (尤其是乙氧基或甲氧基, 特别是甲氧基);

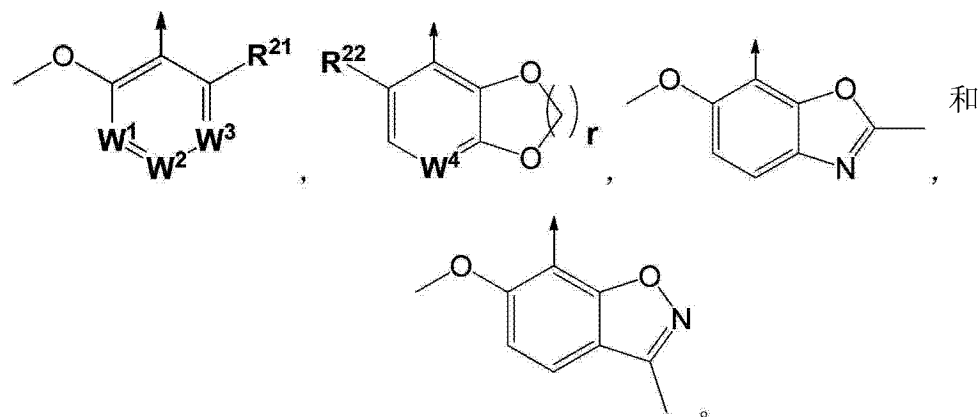
● R^{22} 表示氢或甲氧基;

● R^{23} 表示氢, 甲基, 甲氧基, 氟, 或氯 (特别是氢); 及

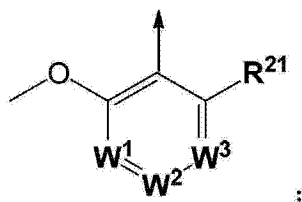
● W^4 表示 CH 或 N (尤其是 CH);

● r 表示整数 1 或 2。

[0038] 32) 再一个实施方案涉及如实施方案 31) 的化合物, 其中, R^2 表示的基团选自:



[0039] 33) 再一个实施方案涉及如实施方案 31) 或 32) 的化合物, 其中, R^2 表示



其中

● W^1 和 W^3 表示 CH, 且 W^2 表示 CR^{23} 或 N; 或者 W^1 和 W^3 中的一个或者两个表示 N, 且 W^2 表示 CH;

● R^{21} 表示甲基, (C_{1-3}) 烷氧基, 卤素, (C_{1-2}) 氟烷氧基, 或三氟甲基 (尤其是乙氧基或甲氧基, 特别是甲氧基); 及

● R^{23} 表示氢, 甲基, 甲氧基, 氟, 或氯 (特别是氢); 及

其中 W^1 , W^2 和 W^3 的每一个组合 (即, 特定的组合 $W^1/W^2/W^3 = CH/CH/CH$; $N/CH/CH$; $CH/CH/N$; 和 $N/CH/N$) 构成特定的次级实施方案。

[0040] 34) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 25) 中任一项的化合物, 其中, R^2 代表苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地被一个或两个取代基取代, 其中, 至少一个所述取代基连接在 R^2 与所述分子的其余部分连接的连接点的邻位, 其中,

● 所述邻位取代基是苯基或 5- 或 6- 元杂芳基, 其中, 所述苯基或 5- 或 6- 元杂芳基独立地是未被取代的或单取代的, 其中, 所述取代基独立地选自: (C_{1-4}) 烷基, (C_{1-4}) 烷氧基, 卤素, 氰基, (C_{1-3}) 氟烷基, 和 (C_{1-3}) 氟烷氧基 (优选地, 这些邻位取代基是未被取代的苯基);

● 且, 剩余的取代基, 如果存在的话, 独立地选自: 甲基, (C_{1-3}) 烷氧基, 卤素, (C_{1-2}) 氟烷氧基, 或三氟甲基 (尤其是乙氧基或甲氧基, 特别是甲氧基)。

[0041] 35) 再一个实施方案涉及如实施方案 1) 至 34) 中任一项的化合物, 其中, R^3 代表氢或甲基 (尤其是氢)。

[0042] 36) 本发明一个特别的实施方案涉及如实施方案 1) 的化合物, 其与实施方案 5), 20), 22) 和 32) 的特定特点相结合。

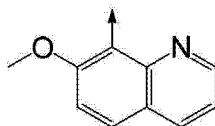
[0043] 式 (I) 化合物可含有一个或多个立体中心或不对称中心, 例如一个或多个不对称碳原子。因而, 式 (I) 化合物可以以立体异构体的混合物的形式或优选为纯立体异构体的形式存在。可用本领域技术人员已知的方法分离立体异构体的混合物。

[0044] 立体异构体的相对构型如下表示: 例如, (3R*, 5S*)-3-氯-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮, 如果没有明确提及作为外消旋物, 表示是 (3R, 5S)-3-氯-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮, 或 (3S, 5R)-3-氯-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮, 或这两种对映异构体的任何混合物。

[0045] 本发明还包括同位素标记的, 特别是 2H (氘) 标记的式 (I) 化合物, 除了一个或多个原子中的每个被具有相同原子序数但原子质量与通常在自然界中发现的原子质量不同的原子所取代之外, 其与式 (I) 化合物是相同的。同位素标记的, 特别是 2H (氘) 标记的式 (I) 化合物及其盐是在本发明的范围之内。重同位素 2H (氘) 取代氢可导致更好的代谢稳定性, 其结果是, 例如在体内半衰期的增加或所需剂量的减少, 或者可导致细胞色素

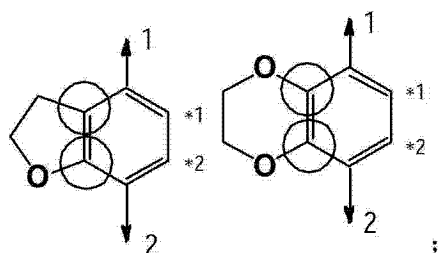
P450 酶的抑制降低,其结果是,例如安全性提高。在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物未被同位素标记,或它们只用一个或多个氘原子标记。在一个次级实施方案中,式(I)化合物根本未用同位素标记。同位素标记的式(I)化合物可以用与下文中描述的方法类似的方法制备,但使用合适试剂或起始原料的适当的同位素变体。

[0046] 在本专利申请中,箭头示出了所画基团的连接点。例如,下面所画基团



是 7-甲氧基-喹啉-8-基基团。

[0047] 在某些情况下,取代基 R^2 在芳香环上在桥头原子的 α 位连接所述分子的其余部分。这些可能的连接点,在下述实施例做进一步的说明:



其中,○表示双环系统的桥头原子;↑表示在这些实施例中所述芳基或杂芳基基团可连接到该分子的其余部分的键。此外,星号*表示与各个连接点相对应的(其他)邻位。

[0048] 当化合物、盐、药物组合物、疾病等使用复数形式时,其同时也意指单数形式的化合物、盐等。

[0049] 任何提及的式(I)化合物在适宜的情况下应理解为也指代所述化合物的盐(且尤其是其药学上可接受的盐)。

[0050] 术语“药学上可接受的盐”是指无毒、无机酸或有机酸和/或碱的加成盐。可参考“用于基本药物的盐”, Int. J. Pharm(1986), 33, 201-217。

[0051] 术语“卤素”是指氟,氯,或溴,优选氟或氯。

[0052] 术语“烷基”,单独或组合使用,是指含有一至六个碳原子的饱和直链或支链烷基基团。术语“(C_{x-y}) 烷基”(x和y都是整数),是指包含x到y个碳原子的如前所定义的烷基基团。例如,(C₁₋₄) 烷基基团含有一至四个碳原子。烷基基团的例子是甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基。优选的是甲基和乙基。最优选的是甲基。

[0053] 术语“环烷基”,单独或组合使用,是指含有3-6个碳原子的饱和环状烷基基团。术语“(C_{x-y}) 环烷基”(x和y都是整数),是指包含x至y个碳原子的如前所定义的环烷基基团。例如,(C₃₋₆) 环烷基基团含有三至六个碳原子。环烷基基团的例子是环丙基,环丁基,环戊基和环己基。优选丙基。

[0054] 术语“烷氧基”,单独或组合使用,是指烷基-O-基团,其中烷基如前所定义。术语“(C_{x-y}) 烷氧基”(x和y都是整数),是指包含x至y个碳原子的如前所定义的烷氧基。例如,(C₁₋₄) 烷氧基基团是指式为(C₁₋₄) 烷基-O-的基团,其中,术语“(C₁₋₄) 烷基具有上文给出的含义。烷氧基基团的例子是甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基和叔丁氧基。优选的是乙氧基,尤其是甲氧基。对于基团 R^2 的取代基的优选例子

是乙氧基和甲氧基,特别是甲氧基。对于基团 R^1 的取代基,特别是当 Ar^1 表示苯基时,优选的例子是乙氧基,特别是异丙氧基。

[0055] 术语“氟烷基”是指包含一至三个碳原子的如前所定义的烷基基团,其中一个或多个(并可能是全部)的氢原子被氟取代。术语“(C_{x-y}) 氟烷基”(x 和 y 都是整数)是指包含 x 至 y 个碳原子的如前所定义的氟烷基基团。例如,(C₁₋₃) 氟烷基包含一到三个碳原子,其中一至七个氢原子被氟取代。氟烷基的代表性实例包括三氟甲基,2- 氟乙基,2, 2- 二氟乙基和 2, 2, 2- 三氟乙基,优选的是 (C₁) 氟烷基基团,例如三氟甲基。

[0056] 术语“氟烷氧基”是指含有一至三个碳原子的如前所定义的烷氧基,其中一个或多个(并可能是全部)的氢原子被氟取代。术语“(C_{x-y}) 氟烷氧基”(x 和 y 都是整数)是指包含 x 到 y 碳原子的如前所定义的氟烷氧基基团。例如 (C₁₋₃) 氟烷氧基基团包含一到三个碳原子,其中一至七个氢原子被氟取代。氟烷氧基的代表性实例包括三氟甲氧基,二氟甲氧基,2- 氟乙氧基,2, 2- 二氟乙氧基和 2, 2, 2- 三氟乙氧基,优选的是 (C₁) 氟烷氧基(例如三氟甲氧基和二氟甲氧基)。对于基团 R^1 的取代基,特别是在 R^{11} 的意义中,优选的实例是三氟甲氧基,二氟甲氧基,2- 氟乙氧基,2, 2, 2- 三氟乙氧基(特别是三氟甲氧基,二氟甲氧基)。

[0057] 术语“芳基”,单独或组合使用,特别是指苯基,或萘基基团。芳基基团可以根据上下文是未取代的或取代的。

[0058] 对于芳基基团的特定次级基团,其中“取代基可以形成与所述芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环,其中,所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子”(如用于取代基 R^2),或者其中,“该芳基与非芳族 5- 或 6- 元环稠合,其中,所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子”(如用于取代基 R^1),该芳基优选为苯基。所述芳基基团与非芳族 5- 或 6- 元环稠合的例子是茚满基,四氢萘基,2, 3- 二氢苯并呋喃基,苯并二氢吡喃基,苯并吡喃基,苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基,2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二噁烯基,苯并 [b] [1, 4] 二噁烯基,1, 2, 3, 4- 四氢 - 喹啉基,和 3, 4- 二氢 - 2H- 苯并 [b] [1, 4] 噁嗪基。上述芳基基团视情况在所述非芳族 5- 或 6- 元环上用 一个或两个独立地选自 (C₁₋₃) 烷基,氧代基和卤素的取代基取代。形成与所述芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环的片段的特定例子是,选自: $-(CH_2)_n-$, 其中, n 表示整数 3 或 4; $-(CH_2)_p-O-$, 其中 p 表示整数 1 或 2; $-CH=CH-CH_2-O-$; $-O-(CH_2)_q-O-$, 其中 q 代表整数 1 或 2; $-O-(C=O)-O-$; $-O-(CF_2)-O-$; $-O-CH=CH-O-$; $-(CH_2)_3-NH-$; $-(CH_2)_3-N(CH_3)-$; $-O-(CH_2)_2-NH-$; 和 $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)-$ 。具有这样的取代基的芳基基团在其芳环上可以根据上下文进一步被取代。

[0059] 对于取代基 R^1 , 具有形成与该芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环的取代基的芳基基团的例子特别是,苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基,和 1, 2, 3, 4- 四氢 - 喹啉基,这些基团特别是未取代的,或者,在苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基的情况下,是未取代的,或用氟二取代的。具体的例子是 1, 2, 3, 4- 四氢 - 喹啉 -6- 基,苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -5- 基,和 2, 2- 二氟 - 苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -5- 基。

[0060] 对于取代基 R^2 中,上面提到的具有形成与该芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环的取代基的芳基基团,优选是在所述稠合的非芳族 5- 或 6- 元环的邻位上连接到该分子的其余部分(即,它们在该芳环上在这些芳族 - 非芳环结合双环系统的桥头原子的 α 位上连接该分子其余部分)。这样的例子是,苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基(特别是在桥头原子的 α 位被连接:苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯 -4- 基),和 2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二噁烯基(特别是

在桥头原子的 α 位被连接:2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-5-基)。在一个实施方案中,上面提到的用于 R^2 的基团,特别是未取代的。在另一实施方案中,所述用于 R^2 的基团中在所述非芳族 5- 或 6- 元环上是未取代,并且,在芳环上视情况根据上下文具有进一步的取代基(特别是 (C_{1-4}) 烷氧基取代基);其优选是在 R^2 与该分子的其余部分连接的连接点的(另一个)邻位上。这些用于 R^2 的基团的具体例子是,5-甲氧基-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基,6-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-5-基,且特别是苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基,和 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-5-基。

[0061] 对于取代基 R^1 ,芳基基团的例子是,1-萘基,2-萘基,6-甲氧基-萘-2-基,4-氯苯基,3-氯苯基,4-氟苯基,3-氯-4-氟苯基,4-氯-2-氟苯基,4-氯-3-氟苯基,4-甲氧基苯基,3-甲氧基苯基,4-乙氧基苯基,4-(正丙氧基)苯基,4-异丙氧基苯基,4-三氟甲基苯基,4-二氟甲氧基苯基,3-二氟甲氧基苯基,4-三氟甲基-硫基-苯基,4-(甲磺酰基)-苯基,4-三氟甲氧基苯基,3-三氟甲氧基苯基,3-氟-4-三氟甲氧基苯基,3-氯-4-三氟甲氧基苯基,4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基,4-(2-氟乙氧基)苯基,4-(环丙基-甲氧基)-苯基,4-吡咯烷-1-基-苯基,3-吡咯烷-1-基-苯基,3-哌啶-1-基-苯基,3-吗啉-4-基-苯基,联苯-4-基,联苯-3-基,联苯-2-基,4-吡咯-1-基-苯基,4-吡啶-1-基-苯基,3-吡啶-1-基-苯基,3-咪唑-1-基-苯基,3-[1,2,3]三唑-1-基-苯基,3-[1,2,3]三唑-2-基苯基,3-[1,2,4]三唑-1-基-苯基,3-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基,3-噻唑-5-基-苯基,3-噻唑-4-基-苯基,3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基,3-噻唑-2-基-苯基,3-(5-甲基-噻唑-2-基)-苯基,3-吡啶-4-基-苯基,3-吡啶-3-基-苯基,3-吡啶-2-基-苯基,2-氟-5-吡啶-2-基-苯基,2-氟-3-吡啶-2-基-苯基,4-氟-3-吡啶-2-基-苯基,3-氯-5-吡啶-2-基-苯基,2-氯-5-吡啶-2-基-苯基,3-嘧啶-2-基-苯基,4-苯氧基-苯基,3-苯氧基-苯基,2-苯氧基-苯基,4-(噻唑-2-基氧基)-苯基,1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基,苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基,和 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基。

[0062] 用于取代基 R^1 的芳基基团(尤其是在基团 Ar^1 特定的含义下)的特定例子是,1-萘基,2-萘基,6-甲氧基-萘-2-基,4-氯苯基,4-氟苯基,4-甲氧基苯基,4-乙氧基苯基,4-(正丙氧基)苯基,4-异丙氧基苯基,4-三氟甲基苯基,4-二氟甲氧基苯基,3-二氟甲氧基苯基,4-三氟甲基-硫基-苯基,4-(甲磺酰基)-苯基,4-三氟甲氧基苯基,3-氟-4-三氟甲氧基苯基,3-氯-4-三氟甲氧基苯基,4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基,4-(2-氟乙氧基)苯基,4-(环丙基-甲氧基)-苯基,4-吡咯烷-1-基-苯基,3-吡咯烷-1-基-苯基,3-哌啶-1-基-苯基,3-吗啉-4-基-苯基,4-苯氧基-苯基,3-苯氧基-苯基,2-苯氧基-苯基,4-(噻唑-2-基氧基)-苯基,1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基,苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基,和 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基。除了上述基团之外,用于取代基 R^1 的芳基基团进一步的特定例子(尤其是在基团 Ar^1 特定的含义下)是,3-乙氧基苯基,3-异丙氧基苯基,3-(2-氟乙氧基)苯基,4-(2-氟乙氧基)苯基,3-氯-4-二氟甲氧基苯基,4-二氟甲氧基-3-甲氧基苯基,4-甲氧基-3-三氟甲氧基苯基,2-甲氧基-5-三氟甲氧基苯基,3-(2,2-二氟乙氧基)-苯基,4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基,3-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基,3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基,和 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基。除了上述特定的实施方案之外,取代基 R^1 的芳基基团的进一步特定实施方案(特别是在基团

$\text{Ar}^3\text{-X-Ar}^2\text{-*}$ 的特定含义下, 其中, Ar^2 为苯基基团) 是, 联苯-4-基, 联苯-3-基, 联苯-2-基, 4-吡咯-1-基-苯基, 4-吡唑-1-基-苯基, 3-吡唑-1-基-苯基, 3-咪唑-1-基-苯基, 3-[1, 2, 3] 三唑-1-基-苯基, 3-[1, 2, 3] 三唑-2-基-苯基, 3-[1, 2, 4] 三唑-1-基-苯基, 3-(5-甲基-[1, 2, 4] 噁二唑-3-基)-苯基, 3-噻唑-5-基-苯基, 3-噻唑-4-基-苯基, 3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基, 3-噻唑-2-基-苯基, 3-(5-甲基-噻唑-2-基)-苯基, 3-吡啶-4-基-苯基, 3-吡啶-3-基-苯基, 3-吡啶-2-基-苯基, 2-氟-5-吡啶-2-基-苯基, 2-氟-3-吡啶-2-基-苯基, 4-氟-3-吡啶-2-基-苯基, 3-氯-5-吡啶-2-基-苯基, 2-氯-5-吡啶-2-基-苯基, 和 3-嘧啶-2-基-苯基。优选的是这些基团 $\text{-Ar}^2\text{-}$, 其中, 在 $\text{-Ar}^2\text{-}$ 为苯基(视情况取代的苯基) 时, 所述 $\text{Ar}^3\text{-X-}$ 基团和该分子的其余部分以间位-(1, 3-二基-), 或对位-(1, 4-二基-) 的排列方式被连接到苯基上。

[0063] 对于取代基 R^2 , 芳基基团的例子是, 2-甲氧基-萘-1-基, 2, 6-二氟苯基, 2, 6-二氯苯基, 2-氯-6-氟苯基, 2, 6-二氟-3-甲基苯基, 2, 6-二氟-4-甲氧基苯基, 2-甲氧基苯基, 2-乙氧基苯基, 2-氟-6-甲氧基苯基, 2-氯-6-甲氧基苯基, 2-甲氧基-6-甲基苯基, 2, 6-二甲氧基苯基, 2, 5-二甲氧基苯基, 4-氟-2, 6-二甲氧基苯基, 2-氟-4, 6-二甲氧基苯基, 4-氯-2, 6-二甲氧基苯基, 3-氯-2, 6-二甲氧基苯基, 2-氯-4, 6-二甲氧基苯基, 2-乙氧基-6-甲氧基苯基, 2, 6-二乙氧基苯基, 2-异丙氧基-6-甲氧基苯基, 3-氟-2, 6-二甲氧基苯基, 2, 6-二甲氧基-3-甲基苯基, 2, 6-二甲氧基-4-甲基苯基, 2-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(环丙基甲氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(2, 3-二羟基丙氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲氧基苯基, 2, 4, 6-三甲氧基苯基, 2-甲氧基-6-三氟甲基苯基, 2-三氟甲基苯基, 2-氟-6-三氟甲基苯基, 2-三氟甲氧基苯基, 6-甲氧基-茚满-5-基, 苯并[1, 3] 二氧杂环戊烯-4-基, 5-甲氧基-苯并[1, 3] 二氧杂环戊烯-4-基, 2, 3-二氢-苯并[1, 4] 二噁烯-5-基, 和 6-甲氧基-2, 3-二氢-苯并[1, 4] 二噁烯-5-基。除了上述基团之外, 用于取代基 R^2 的芳基的进一步的例子是, 2-乙氧基-6-氟苯基, 2-乙氧基-4-氟苯基, 2-乙氧基-3-氟苯基, 2-氯-6-乙氧基苯基, 2-乙氧基-4, 6-二氟苯基, 6-乙氧基-2, 3-二氟苯基, 2-氟-(2-羟基乙氧基) 苯基, 2-氟-6-(2-氟乙氧基)-苯基, 2-氟-6-异丙氧基-苯基, 2-氟-6-正丙氧基-苯基, 3, 6-二氟-2-甲氧基-苯基, 3-氟-2, 6-二甲氧基苯基, 和 4-氟-2-甲氧基苯基。除了上述基团之外, 用于取代基 R^2 的芳基的进一步的例子是, 2-吡啶-3-基-苯基, 2-吡啶-4-基-苯基, 2-噻唑-5-基-苯基, 2-噻唑-4-基-苯基, 和联苯-2-基。在一个次级实施方案中, 用于取代基 R^2 的芳基的特定例子是, 2, 6-二氟苯基, 2, 6-二氯苯基, 2-氯-6-氟苯基, 2, 6-二氟-3-甲基苯基, 2, 6-二氟-4-甲氧基苯基, 2-甲氧基苯基, 2-乙氧基苯基, 2-氟-6-甲氧基苯基, 2-氯-6-甲氧基苯基, 2-甲氧基-6-甲基苯基, 2, 6-二甲氧基苯基, 4-氟-2, 6-二甲氧基苯基, 4-氯-2, 6-二甲氧基苯基, 3-氯-2, 6-二甲氧基苯基, 2-乙氧基-6-甲氧基苯基, 2, 6-二乙氧基苯基, 2-异丙氧基-6-甲氧基苯基, 2, 6-二甲氧基-4-甲基苯基, 2-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(环丙基甲氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(2, 3-二羟基丙氧基)-6-甲氧基苯基, 2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲氧基苯基, 2, 4, 6-三甲氧基苯基, 2-甲氧基-6-三氟甲基苯基, 2-三氟甲基苯基, 2-氟-6-三氟甲基苯基, 2-三氟甲氧基苯基, 苯并[1, 3] 二氧杂环戊烯-4-基, 和 2, 3-二氢-苯并[1, 4] 二噁烯-5-基。在进一步的次级实施方案中, 用于取代基 R^2 的

芳基的特定例子是, 2- 甲氧基 -6- 甲基苯基, 2, 6- 二甲氧基苯基, 4- 氟 -2, 6- 二甲氧基苯基, 2- 乙氧基 -6- 甲氧基苯基, 2, 6- 二乙氧基苯基, 2- 异丙氧基 -6- 甲氧基苯基, 2, 6- 二甲氧基 -4- 甲基苯基, 2-(2- 羟基乙氧基) -6- 甲氧基苯基, 2-(环丙基甲氧基) -6- 甲氧基苯基, 2-(3- 羟基丙氧基) -6- 甲氧基苯基, 2-(2- 甲氧基乙氧基) -6- 甲氧基苯基, 和 2- 甲氧基 -6- 三氟甲基苯基。

[0064] 术语“杂芳基”, 如果没有另外明确说明的话, 是指 5- 至 14- 元单环, 双环或三环的芳族环, 且含有 1 至最多 4 个独立地选自氧, 氮和硫的杂原子。这样的杂芳基的例子是, 5- 元单环杂芳基团: 例如呋喃基, 噁唑基, 异噁唑基, 噁二唑基, 噻吩基, 噻唑基, 异噻唑基, 异噻唑基, 噻二唑基(thiadiazolyl), 吡咯基, 咪唑基, 吡唑基, 和三唑基; 6- 元单环杂芳基: 例如吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 和吡嗪基; 双环杂芳基: 例如吲哚基, 异吲哚基, 苯并呋喃基, 异苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 吡啶基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 苯并三唑基, 苯并噁二唑基, 苯并噻二唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 萘啶基(naphthyridinyl), 噌啉基(cinnolinyl), 喹唑啉基, 喹喔啉基, 酞嗪基, 吡啶并 [1, 5-a] 吡啶基, 吡啶并 [1, 5-a] 嘧啶基, 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基, 1H- 吡咯并 [3, 2-b] 吡啶基, 1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶基, 4H- 呋喃并 [3, 2-b] 吡咯基, 吡咯并 [2, 1-b] 噻唑基和咪唑并 [2, 1-b] 噻唑基; 和三环杂芳基: 例如二苯并呋喃基, 9H- 咔唑基。

[0065] 该杂芳基基团可以是未取代的或如明确定义取代的。

[0066] 用于取代基 R^1 的杂芳基的例子 (尤其是在基团 Ar^1 的特定含义下) 是, 6- 元单环杂芳基: 例如吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 和吡嗪基; 双环杂芳基: 例如吲哚基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基(benzothiophenyl), 吡啶基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基, 苯并三唑基, 苯并噁二唑基, 苯并噻二唑基(benzothiadiazolyl), 喹啉基, 异喹啉基, 萘啶基, 噌啉基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 酞嗪基, 吡啶并 [1, 5-a] 吡啶基, 吡啶并 [1, 5-a] 嘧啶基, 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基, 1H- 吡咯并 [3, 2-b] 吡啶基, 1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶基, 4H- 呋喃并 [3, 2-b] 吡咯基, 吡咯并 [2, 1-b] 噻唑基, 和咪唑并 [2, 1-b] 噻唑基; 和三环杂芳基基团: 例如二苯并呋喃基, 9H- 咔唑基。除了上述基团之外, 三环杂芳基基团的进一步的例子是, 二苯并噻吩基(dibenzothiophenyl)。在一个次级实施方案中, 例子是吡啶基; 双环杂芳基: 例如吲哚基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并三唑基, 苯并噁二唑基, 喹啉基, 喹喔啉基, 和咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基; 和三环杂芳基基团: 例如二苯并呋喃基, 和 9H- 咔唑基。用于取代基 R^1 的杂芳基 (在基团 Ar^1 的特定含义下) 的特定例子是, 6- 元单环杂芳基: 例如 6- 二氟甲氧基 - 吡啶 -3- 基, 6- 二氟甲氧基 - 吡啶 -2- 基, 5- 二氟甲氧基 - 吡啶 -2- 基, 4- 二氟甲氧基 - 吡啶 -2- 基, 5- 氯 -6- 二氟甲氧基 - 吡啶 -3- 基, 6- 二氟甲氧基 -5- 甲基 - 吡啶 -3- 基, 6-(哌啶 -1- 基) 吡啶 -2- 基, 2-(吡咯烷 -1- 基) 吡啶 -4- 基; 双环杂芳基基团: 例如苯并 [b] 噻吩 -2- 基, 苯并 [b] 噻吩 -5- 基, 苯并呋喃 -2- 基, 1- 甲基 -1H- 苯并三唑 -5- 基, 2- 甲基 - 苯并噁唑 -5- 基, 苯并 [c] [1, 2, 5] 噁二唑 -5- 基, 2- 甲基 - 苯并噻唑 -6- 基, 2- 甲基 - 苯并噻唑 -5- 基, 苯并噻唑 -2- 基, 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -2- 基, 1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基, 1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基, 喹喔啉 -6- 基, 喹啉 -2- 基, 喹啉 -3- 基; 和三环杂芳基基团: 例如二苯并呋喃 -2- 基, 和 9- 甲基 -9H- 咔唑 -3- 基。除了上述基团之外, 用于取代基 R^1 的这些杂芳基的进一步的例子是, 双环杂芳基: 例如 1H- 吲哚 -2- 基, 5- 氟 -1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基; 和三环杂芳基:

例如二苯并噻吩-2-基。

[0067] 除了上述例子之外,用于取代基 R^1 (特别是在基团 Ar^3-X-Ar^2-* 内的 $-Ar^2-$ 的特定含义下,其中, $-Ar^2-$ 是 5- 或 6- 元杂芳基基团) 的杂芳基的进一步例子是,呋喃基,噁唑基,异噁唑基,噁二唑基,噻吩基,噻唑基,异噻唑基,噻二唑基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,三唑基,吡啶基,嘧啶基,哒嗪基,和吡嗪基。在一个次级实施方案中,这些 R^1 基团的例子是,异噁唑基,噻吩基,噻唑基,吡唑基,和吡啶基;特别是噻唑基,和吡啶基。优选的是那些基团,其中(当 $-Ar^2-$ 是 6- 元杂芳基),基团 Ar^3-X- 和该分子的其余部分以间位-(1,3-二基-)或对位-(1,4-二基-)排列方式连接到 $-Ar^2-$;或者(当 $-Ar^2-$ 是 5- 元杂芳基),以 1,3-二基排列方式连接到 $-Ar^2-$;例如特别是噻唑-2,4-二基(其中取代基 Ar^3 可连接到 2 位或 4 位),吡啶-2,4-二基(其中取代基 Ar^3 可连接到 2 位或 4 位),和吡啶-2,6-二基(其中取代基 Ar^3 可连接到 2 位或 6 位)。

[0068] 用于取代基 R^1 的 5- 或 6- 元杂芳基取代基(在基团 Ar^3-X-Ar^2-* 内的 Ar^3 的特定含义下,其中, Ar^3 为 5- 或 6- 元杂芳基)的 5- 或 6- 元杂芳基基团的例子是,呋喃基,噁唑基,异噁唑基,噁二唑基,噻吩基,噻唑基,异噻唑基,噻二唑基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,三唑基,吡啶基,嘧啶基,哒嗪基,和吡嗪基。在一个次级实施方案中, Ar^3 的例子是,噁二唑基,噻唑基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,三唑基,吡啶基,和嘧啶基。用于取代基 R^1 的 5- 或 6- 元杂芳基取代基(在 Ar^3 的特定含义下,例如其用于基团 Ar^3-X-Ar^2-* 内,其中, Ar^3 为 5- 或 6- 元杂芳基)的 5- 或 6- 元杂芳基基团的特定例子是,吡咯-1-基,吡唑-1-基,咪唑-1-基,噻唑-2-基,噻唑-4-基,噻唑-5-基,2-甲基-噻唑-4-基,5-甲基-噻唑-2-基, [1,2,3] 三唑-2-基, [1,2,3] 三唑-1-基, [1,2,4] 三唑-1-基,5-甲基-[1,2,4] 噁二唑-3-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,吡啶-4-基,和嘧啶-2-基。除了上述基团之外,这些 Ar^3 取代基的进一步的例子是,4-氯-噻唑-2-基。

[0069] 对于取代基 R^2 ,5- 至 10- 元杂芳基的例子是,吡啶基,嘧啶基,哒嗪基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并噁唑基,苯并异噁唑基,苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并三唑基,苯并噁二唑基,苯并噻二唑基,喹啉基,喹唑啉基,喹喔啉基,吡唑并 [1,5-a] 吡啶基,吡唑并 [1,5-a] 嘧啶基,咪唑并 [1,2-a] 吡啶基,1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶基,1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶基,4H-呋喃并 [3,2-b] 吡咯基,吡咯并 [2,1-b] 噻唑基和咪唑并 [2,1-b] 噻唑基。对于取代基 R^2 ,5- 至 10- 元杂芳基的特定例子是,单环杂芳基基团:例如 2,4-二甲氧基吡啶-3-基,3,5-二甲氧基吡啶-4-基和 4,6-二甲氧基嘧啶-4-基;和双环杂芳基基团:例如 6-甲氧基-苯并噁唑-7-基,6-甲氧基-3-甲基-苯并 [d] 异噁唑-7-基,和 6-甲氧基-2-甲基-苯并噁唑-7-基。优选的是吡啶基,嘧啶基,苯并噁唑基,和苯并异噁唑基;特别是 3-吡啶基,4-吡啶基,5-嘧啶基。除了上述基团之外,进一步的特定例子是,2-乙基-6-甲氧基-苯并噁唑-7-基;另一特定例子是,2-苯基-2H-吡唑-3-基。

[0070] 对于杂芳基的特定次级基团,其中“取代基可以形成与所述杂芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环,其中,所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子”(如用于取代基 R^2),或者其中,“该杂芳基与非芳族 5- 或 6- 元环稠合,其中,所述环视情况含有一个或两个独立地选自氧和氮的杂原子”(如用于取代基 R^1),该杂芳基优选是 6- 元杂芳基环。这些杂芳基基团与非芳族 5- 或 6- 元环稠合的例子是,2,3-二氢-[1,4] 二噁烯并吡啶基(例如,特别是 2,3-二氢-[1,4] 二噁烯并 [2,3-b] 吡啶基或 2,3-二氢-[1,4] 二噁烯并

[2, 3-c] 吡啶基), 和 [1, 3] 二氧杂环戊烯并吡啶基基团 (例如, 特别是 [1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-b] 吡啶基或 [1, 3] 二氧杂环戊烯并 [4, 5-c] 吡啶基)。上述杂芳基视情况在所述非芳族 5- 或 6- 元环上用一个或两个独立地选自 (C_{1-3}) 烷基, 氧代基和卤素的取代基取代。形成与上述杂芳基稠合的非芳族 5- 或 6- 元环的片段的特定例子是, 选自: $-(CH_2)_n-$, 其中, n 表示整数 3 或 4; $-(CH_2)_p-O-$, 其中 p 表示整数 1 或 2; $-CH=CH-CH_2-O-$; $-O-(CH_2)_q-O-$, 其中 q 代表整数 1 或 2; $-O-(C=O)-O-$; $-O-(CF_2)-O-$; $-O-CH=CH-O-$; $-(CH_2)_3-NH-$; $-(CH_2)_3-N(CH_3)-$; $-O-(CH_2)_2-NH-$; 和 $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)-$ 。具有这样的取代基的杂芳基基团在所述芳环上可以根据上下文进一步被取代。

[0071] 术语“氟烷基-硫基”是指包含一至三个碳原子的如前所定义的烷基基团, 其中一个或多个 (可能是全部) 的氢原子被氟取代, 所述基团是通过硫原子连接到该分子的其余部分。术语“ (C_{x-y}) 氟烷基-硫基” (x 和 y 都是整数) 是指包含 x 至 y 个碳原子的如前所定义的氟烷基-硫基基团。例如, (C_{1-3}) 氟烷基-硫基基团包含一至三个碳原子, 其中 1 至 7 个氢原子被氟取代。氟烷基-硫基基团的代表性例子是, 三氟甲基-硫基 (F_3C-S-)。

[0072] 术语“ (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基”是指含有一至四个碳原子的如前所定义的 (C_{1-4}) 烷氧基基团, 其中一个氢原子被如前所定义的 (C_{3-6}) 环烷基基团取代。 (C_{3-6}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基基团的代表性例子是, 环丙基甲氧基。

[0073] 术语“羟基- (C_{1-4}) 烷氧基”是指含有一至四个碳原子的如前所定义的烷氧基, 其中一个氢原子被羟基取代。羟基- (C_{1-4}) 烷氧基基团的代表性例子是, 2-羟基乙氧基和 2-羟基-丙氧基 (特别是 2-羟基-乙氧基)。

[0074] 术语“二羟基- (C_{1-4}) 烷氧基”是指含有一至四个碳原子的如前所定义的烷氧基, 其中二个氢原子被羟基取代。二羟基- (C_{1-4}) 烷氧基基团的代表性例子是, 2, 3-二羟基-丙氧基。

[0075] 术语“ (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基”是指含有一至四个碳原子的如前所定义的烷氧基, 其中一个氢原子被如前所定义的 (C_{1-4}) 烷氧基取代。 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基的代表性例子是, 2-甲氧基-乙氧基。

[0076] 术语“氧代基”是指取代基 $O=$, 优选连接到碳原子, 从而形成羰基基团, 特别是在杂原子 (例如氮或氧) 的 α 位, 从而分别形成酰胺, 羧酸 / 酯基团。

[0077] 36) 另一个实施方案涉及如实施方案 1) 的式 (I) 化合物, 其选自:

- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)哌啶-2-酮;
- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-6-基甲基)哌啶-2-酮;
- (R)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮;
- (S)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮;
- 1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)哌啶-2-酮;
- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-4-基)苄基)哌啶-2-酮;
- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
- 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮;

6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(蔡-1-基甲基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-苯基噻吩-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮;
1-(3-(1H-咪唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
1-([2,2'-联吡啶]-6-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-5-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)哌啶-2-酮;
1-(2-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-([2,2'-联吡啶]-4-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮;
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)哌啶-2-酮;
6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)哌啶-2-酮;
6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮;

6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮;
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮;
1-((6-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-1-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮;
1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚

烷-2-酮；

7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮；

7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮；

7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉-3-基甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；

1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻啉-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;
1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮;
1-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(4-氯苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((三氟甲基)硫基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)哌啶-2-酮;
1-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-(4-(1H-吡咯-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-6-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(2-氟乙氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮;
1-(苯并呋喃-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啶-2-酮;
1-(1-(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)乙基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-苯氧基苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-酮;

7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-乙氧基苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-异丙氧基苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-丙氧基苄基)哌啶-2-酮;
1-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2-乙氧基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-(噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮;
6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2-氯-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2-异丙氧基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(6-甲氧基-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)哌啶-2-酮;
1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮;
6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-2-酮;
1-(苯并[b]噁吩-5-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮;
(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲氧基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
(3R*,5S*)-3-氯-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
(3R*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;
(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)吗啉-3-酮;

7-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮;

1-([1, 1'-联苯]-3-基甲基)-7-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)氮杂环庚烷-2-酮;

7-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮;

6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯氧基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮;

6-(3-氯-2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基氧基)苄基)吡咯烷-2-酮。

[0078] 37) 除了实施方案 36) 中所列的化合物之外, 根据实施方案 1) 的进一步的式 (I) 化合物选自:

5-([1, 1'-联苯]-2-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-([1, 1'-联苯]-2-基)-3-甲基-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-((4-甲基噻唑-2-基)氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-乙氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-乙氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(3-氯-2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(3-氟-2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯

烷-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二氟吡咯烷-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2-乙氧基-6-甲氧基苯基)-3,3-二氟吡咯烷-2-酮；

(3R*,5S*)-5-(6-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-3-氯-5-(6-乙氧基-2,3-二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-5-(6-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-((2-(对-甲苯基)噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二氟吡咯烷-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3R*,5S*)-1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(对-甲苯基)噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮；

5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-氟吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-氟吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

1-(4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-乙氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(4-丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-((2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-((2-(对-甲苯基)噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮;

1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-((2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-氟-1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-3-氯-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(1, 1, 2, 2-四氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(2-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氟-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-3, 3-二氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮;

3, 3-二氟-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-1-(二苯并[b, d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-氟-6-(2-氟乙氧基)苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2-氟-6-(2-羟基乙氧基)苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(2, 2, 2-三氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

1-(3-(2, 2-二氟乙氧基)苄基)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-异丙氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(1, 1, 2, 2-四氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

1-(二苯并[b, d]噻吩-2-基甲基)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3R*, 5S*)-5-(2-氟-6-(2-氟乙氧基)苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮;

(3S*, 5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-氟-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯

烷-2-酮；

(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-5-(2-乙氧基-4,6-二氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-4,6-二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)哌啶-2-酮；

6-(6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噁唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；

6-(2-乙基-6-甲氧基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噁唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；

6-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(3-(2-甲基噁唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；

6-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮；

6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-(噁唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮；

6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-(5-甲基噁唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮；

6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮；

6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3-(2-甲基噁唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；

6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮；

7-(2-(吡啶-4-基)苯基)-1-(3-(噁唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮；

1-(3-(噁唑-2-基)苄基)-7-(2-(噁唑-5-基)苯基)氮杂环庚烷-2-酮；

1-(3-(噁唑-2-基)苄基)-7-(2-(噁唑-4-基)苯基)氮杂环庚烷-2-酮；

7-(2-(吡啶-3-基)苯基)-1-(3-(噁唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮；

7-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(3-(噁唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮；

6-(6-甲氧基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噁唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮；

1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-2-酮；

6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮；

6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-((2-苯基噁唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮；

(3S*, 5S*)-3- 氯 -5-(2- 氟 -6- 甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮;

(3S*, 5S*)-1-(3- 氯 -4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2- 乙氧基 -6- 氟苯基)-3- 氟吡咯烷-2- 酮;

(3S*, 5S*)-3- 氯 -1-(3- 氯 -4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2- 乙氧基 -6- 氟苯基)吡咯烷-2- 酮;和

(3S*, 5S*)-3- 氟 -5-(2- 氟 -6- 甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2- 酮。

[0079] 式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐可以用作药物,例如以经肠(例如特别是口服)或非经肠(包括局部应用或吸入)方式给药的药物组合物的形式。

[0080] 可以用本领域技术人员所熟知的方法,通过将所述式 (I) 化合物或它们药学上可接受的盐(视情况与其他的有治疗价值的物质组合使用),连同合适的、无毒的、惰性的、治疗上相容的固态或液态载体材料和,如果需要的话,常用的药物佐剂,制成盖仑制剂(galenical)形式,以有效地制备该药物组合物(例如,见 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版(2005 年),第 5 部分,“Pharmaceutical Manufacturing”[Lippincott Williams & Wilkins 出版])。

[0081] 本发明还涉及用于预防或治疗本文提及的疾病或病症的方法,其包括给对象施用药学有效量的式 (I) 化合物。

[0082] 在本发明一个优选实施方案中,给药量为每天 1 毫克至 1000 毫克,尤其是每天 5 毫克至 500 毫克,更特别地每天 25 毫克至 400 毫克,特别是每天 50 毫克至 200 毫克。

[0083] 为了避免任何疑问,如果化合物被描述成对于预防或治疗某些疾病是有用的,同样道理,这样的化合物的在制备用于预防或治疗所述疾病的药物的应用也是合适的。

[0084] 根据式 (I) 化合物对于预防或治疗食欲素系统相关的疾病是有用的。

[0085] 这些食欲素系统相关的疾病选自:所有类型的睡眠障碍,所有类型的压力相关综合症,所有类型的成瘾(尤其是精神活性物质的使用、滥用、寻求和恢复)、所有类型的在健康人群中和在精神疾病患者和神经系统疾病患者中的认知功能障碍、所有类型的进食或饮水失调。

[0086] 在一个次级实施方案中,这些食欲素系统相关的疾病可以选自:所有类型的失眠症,发作性睡病,和其它的过度嗜睡疾病,睡眠相关肌张力障碍,不宁腿综合症,睡眠呼吸暂停综合症,时差综合症,倒班工作综合症(shift-work syndrome),睡眠时相延迟或提前综合症或者与精神疾病相关的失眠(特别是所有类型的失眠症,尤其是原发性失眠)。

[0087] 在另一次级实施方案中,这些食欲素系统相关的疾病选自:认知功能障碍,其包括在正常的、健康的、年轻的、成人的或者老年的人群中瞬间发作或慢性发作的所有类型的注意、学习和记忆功能下降,或者在精神病、神经病、心血管和免疫系统疾病患者中瞬间发作或慢性发作的所有类型的注意、学习和记忆功能下降。

[0088] 在另一次级实施方案中,这些食欲素系统相关的疾病选自:饮食紊乱,其包括代谢功能障碍;错调食欲控制(dysregulated appetite control);强迫性肥胖;催吐贪食症(emeto-bulimia)或神经性厌食症。

[0089] 在另一个次级实施方案中,这些食欲素系统相关的疾病选自:所有类型的成瘾

(尤其是精神活性物质的使用、滥用、寻求和恢复),其包括所有类型的心理性或生理性成瘾及其相关的耐受性和依赖性部分。

[0090] 进食失调可定义为包括代谢障碍;错调食欲控制;强迫性肥胖;催吐贪食症或神经性厌食症。病理改变食物摄入量可能造成的干扰的食欲(对食物的吸引或厌恶);改变能量平衡(摄入与消耗);对食物品质的扰乱的感知(高脂肪或碳水化合物,高适口性);扰乱的食物获得性(无限制的节食或缺失)或破坏的水平衡。饮水失调包括精神紊乱中的烦渴以及所有其他类型的液体摄入量过多。

[0091] 睡眠障碍包括各类异态睡眠,失眠症,发作性睡病,以及其它的过度嗜睡障碍,睡眠相关肌张力障碍;不宁腿综合征;睡眠型呼吸暂停;时差综合征;倒班工作综合症,睡眠时相延迟或提前综合征或者与精神疾病相关的失眠症。

[0092] 失眠症定义为包括与变老有关的睡眠障碍;慢性失眠的间歇治疗;情景短暂失眠(新的环境,噪音)或因压力;悲伤;疼痛或疾病而短期失眠。失眠还包括压力相关综合症,其包括创伤后应激障碍以及其他类型和亚型的焦虑症,如广泛性焦虑症,强迫性障碍,惊恐发作和各类恐惧焦虑和回避。

[0093] 成瘾定义为对一种或者多种奖励性刺激成瘾,特别是对一种奖励性刺激成瘾。这种奖励性刺激可以是来自自然的或者是人工的。精神活性物质的使用、滥用、寻求和恢复被定义为各类心理或生理成瘾及其相关耐受性和依赖性部分。

[0094] 认知功能障碍包括在正常的、健康的、年轻的、成人的或者老年的人群中瞬间发作或慢性发作的所有类型的注意、学习和记忆功能下降,或者在精神病、神经病、心血管和免疫系统疾病患者中瞬间发作或慢性发作的所有类型的注意、学习和记忆功能下降。

[0095] 本发明还涉及式(I)化合物,与一个或多个另外的药物活性成分组合,用于治疗上述食欲素系统相关的疾病。

[0096] 此外,本发明对式(I)化合物所描述的任何特征(无论是所述化合物本身,它们的盐,含有所述化合物或其盐的组合物,所述化合物或它们的盐的用途,等等),加以必要变更后适用于式(I_{E1})和式(I_{E2})化合物。

[0097] 式(I)的化合物的制备:

[0098] 本发明另一方面是制备式(I)化合物的方法。本发明式(I)化合物可根据下文的路线图(路线图1至12)所概述的反应的通用顺序进行制备,其中R¹、R²、R³和Y如式(I)的描述所定义。所用的其它缩写词已明确定义,或者如在实验部分中所定义。在某些情况下,通用基团R¹、R²、R³和Y可能不适用于下文路线图所示的合成,因而需要使用保护基团(PG)。保护基团的使用已为本领域公知(例如,参见“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。为了进行该讨论,我们假定在需要时存在所述保护基团。所得到的化合物也可以用公知的方法转化成药学上可接受的盐。

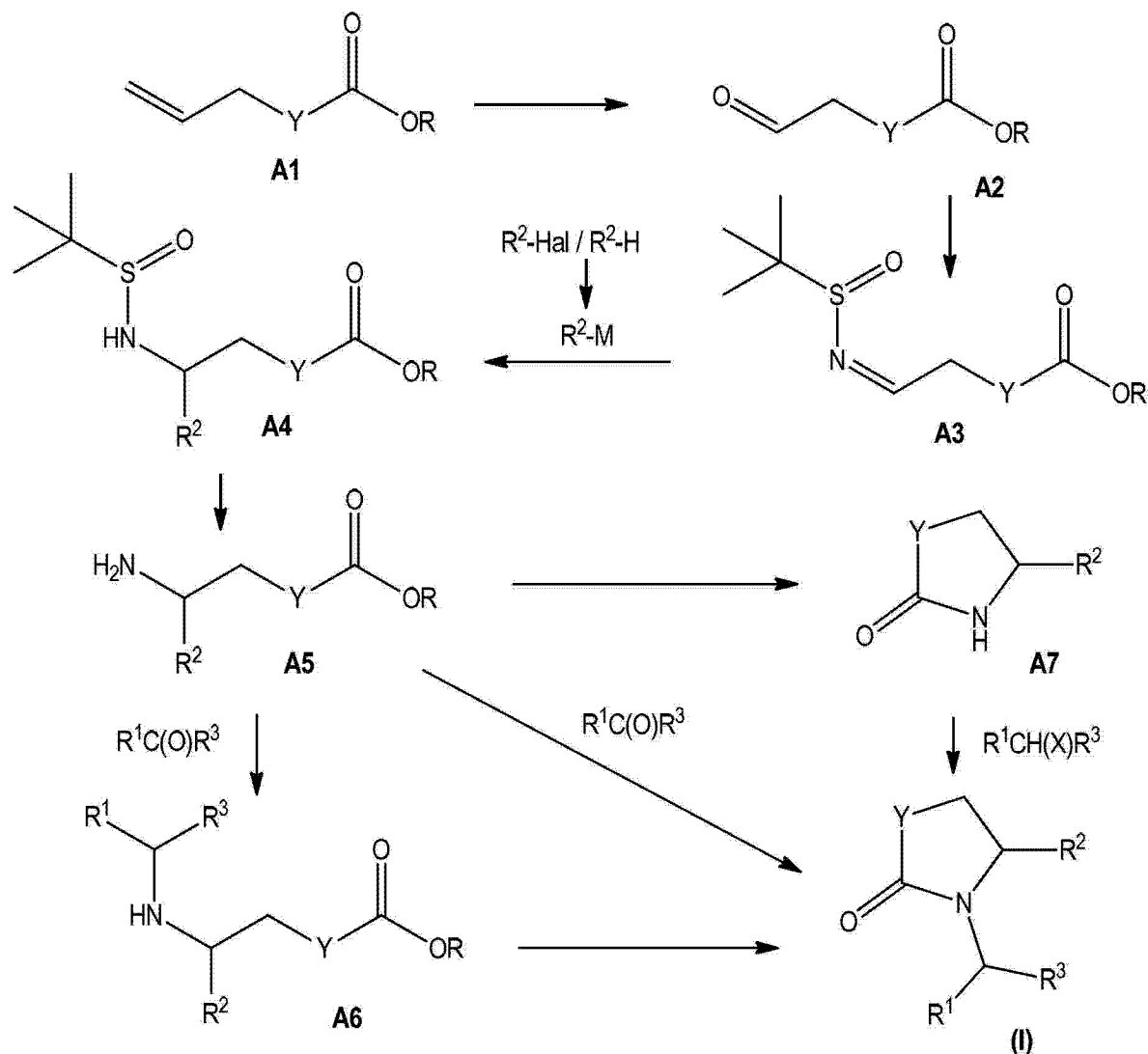
[0099] 所有的化学转化均可参照文献或下文的步骤中描述的以公知的标准方法进行。起始原料是市售的或者根据文献或如本文中所举例说明的公知方法进行制备。

[0100] 在一些情况下,所提及的合成路线的顺序可以变化,以促进反应或者避免不必要的副产物。所得的化合物也可通过已知的方式被转化为其药学可接受的盐。

[0101] 在路线图1中提供了能够制备式(I)的5-,6-,和7-元环内酰胺衍生物的通用合

成路线图。

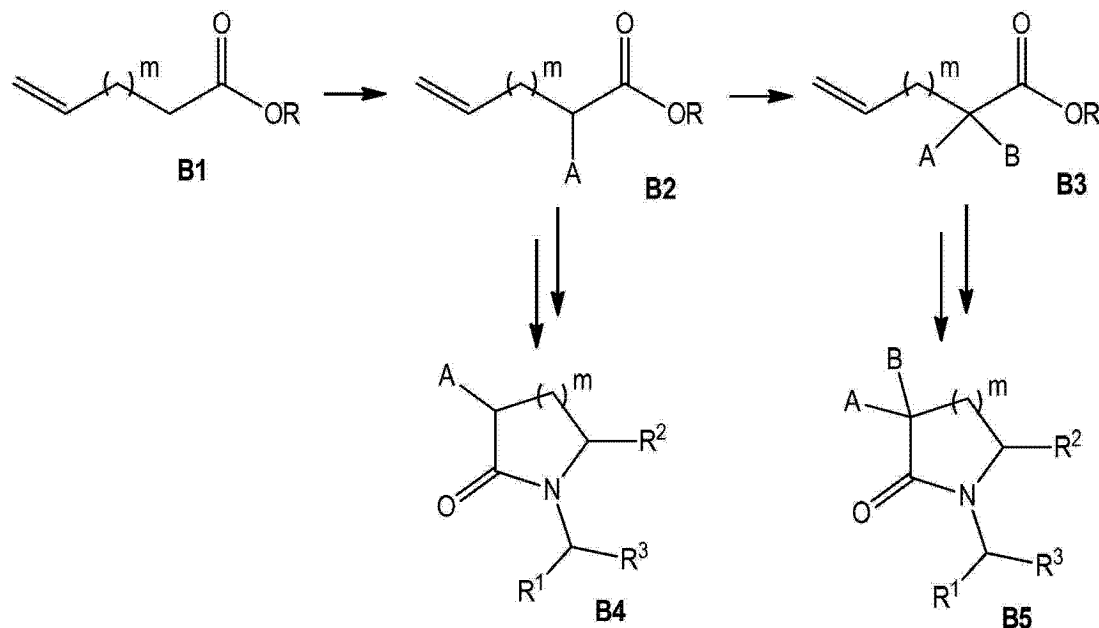
[0102] 使用 4-氧代丁酸, 5-氧代戊酸, 或 6-氧代己酸衍生物 A2 的酯作为起始酯, 该反应顺序将分别产生吡咯烷-2-酮, 哌啶-2-酮, 或氮杂环庚烷-2-酮。反过来, 衍生物 A2 可来自于相应的烯烃衍生物 A1 的氧化裂解 ($\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$)。在反应步骤中, A2 的甲酰基团与 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 ($\text{t-Bu-S(O)-NH}_2/\text{CuSO}_4/\text{DCM}$) 缩合, 得到相应的亚胺 A3。随后加入有机金属试剂 $\text{R}^2\text{-M}$ (M 代表金属, 例如镁或锂) 能够引入各自的 R^2 取代基, 生成衍生物 A4。这些有机金属试剂 $\text{R}^2\text{-M}$ 可通过相应的 $\text{R}^2\text{-Hal}$ (Hal 表示 Br 或 I) 进行卤素 / 金属交换后制得, 或通过相应的 $\text{R}^2\text{-H}$ 进行区域选择性质子 / 金属交换后制得。用酸介导去除含硫助剂提供了伯胺 A5。在这个阶段, 5-元环内酰胺类 (吡咯烷-2-酮类) 可以由相应的 γ -氨基酸衍生物 A5 与羰基衍生物 $\text{R}^1\text{C(O)R}^3$ 发生还原胺化直接获得。对于 6-, 7-元环内酰胺衍生物的制备, 相应的伯胺 A5 可以首先通过与羰基衍生物 $\text{R}^1\text{C(O)R}^3$ 进行还原胺化转换成仲胺 A6。其后, 皂化作用 (氢氧化钠 / 甲醇水溶液) 和紧接着的内酰胺化作用 (HATU/DMF), 生成相应的哌啶-2-酮或氮杂环庚烷-2-酮。类似的皂化作用 / 内酰胺化作用反应顺序可以用于把伯胺 A5 转换成相应的 5-, 6- 或 7-元环内酰胺类 A7, 该 5-, 6- 或 7-元环内酰胺类 A7 可用亲电子试剂 $\text{R}^1\text{CH(X)R}^3$ (X 为 Cl 或 Br) 通过 N-烷基化被转化成式 (I) 化合物。



路线图 1 :能够制备式 (I) 的 5-, 6- 和 7-元环内酰胺衍生物的合成路径 ;在路线图 1

中, R 表示 (C_{1-2}) 烷基, Hal 代表 Br 或 I, X 表示 Cl 或 Br, 及 M 代表金属 (例如锂或镁)。

[0103] 在一个变体中, 线路图 1 中的合成路线也适合用于制备在内酰胺部分的 α 碳原子上具有额外取代基的式 (I) 化合物。线路图 2 中显示了这样被取代的衍生物的制备。



路线图 2: 被取代的式 (I) 的 5-, 6- 和 7- 元环内酰胺衍生物的制备; 在路线图 2 中, R 表示 (C_{1-2}) 烷基, 取代基 A 和 B 视情况是用于基团 Y 定义中的取代基, 且 m 表示整数 1, 2, 或 3。

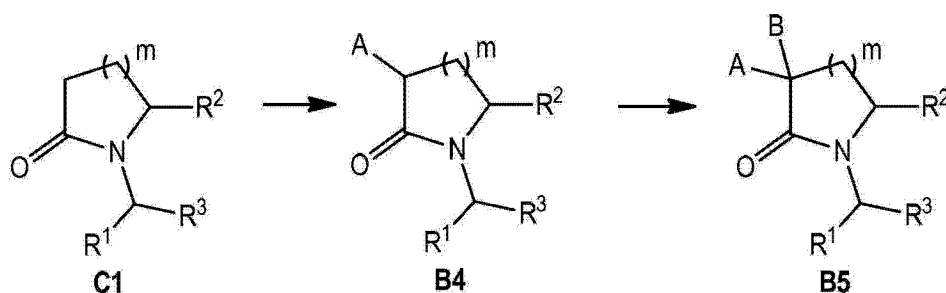
[0104] 以市售不饱和酯 B1 为起始, 去质子化后可得到相应的单-和二-取代的衍生物 B2 和 B3, 随后与亲电试剂反应生成烯醇化物。其余生成化合物 B4 和 B5 的合成步骤如线路图 1 中所述, 化合物 B4 和 B5 为特定的式 (I) 化合物。

[0105] 在另一种变体中, 式 (I) 化合物可以进行修饰, 例如, 通过取代基的变换。这些变换可以包括, 但不限于, 还原, 氧化, 有机金属的交叉耦合, 烷基化, 酰化, 水解反应, 它们是本领域技术人员所公知的。例如, 苯酚衍生物的羟基基团可以使用众所周知的标准方法进行烷基化或芳基化。

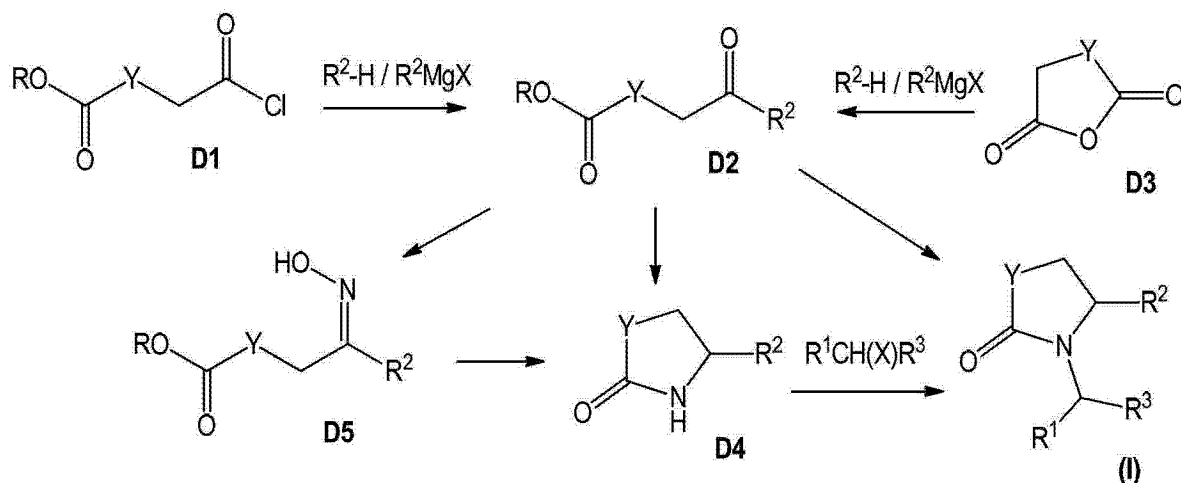
[0106] 在另一种变体中, 在区域选择性地脱质子化作用及随后与亲电试剂的反应之后, 额外的取代基被区域选择性地引入到式 (I) 化合物的内酰胺部分的 α 碳原子上, 从而引入取代基 A, 并且随后在进一步的步骤中引入取代基 B (线路图 3)。

[0107] 在另一种变体中, 式 (I) 化合物可以通过区域选择性地引入取代基作进一步修饰。例如, 选择性地引入取代基的反应可包括, 但不限于, 卤化反应和硝化反应。

[0108] 线路图 4 显示了一种用于制备式 (I) 的 5-, 6-, 和 7- 元环内酰胺衍生物的替代合成路线。在这种方法中, 酮基酯 D2 构成关键中间体, 其可以由相应的酰氯化物 D1 或羧酸酐 D3 与有机金属试剂反应, 或者发生 Friedel-Crafts 酰化反应后制备得到。式 (I) 化合物可以由酮基酯 D2 通过还原胺化反应及随后的内酰胺化得到的。可替代的是, 式 (I) 化合物可由内酰胺类 D4 进行 N-烷基化后得到, 内酰胺类 D4 可由 D2 进行还原胺化 / 内酰胺化后得到。内酰胺类 D4 也可以由酮基酯 D2 通过相应脒类 D5 进行还原反应及随后的内酰胺化之后得到。

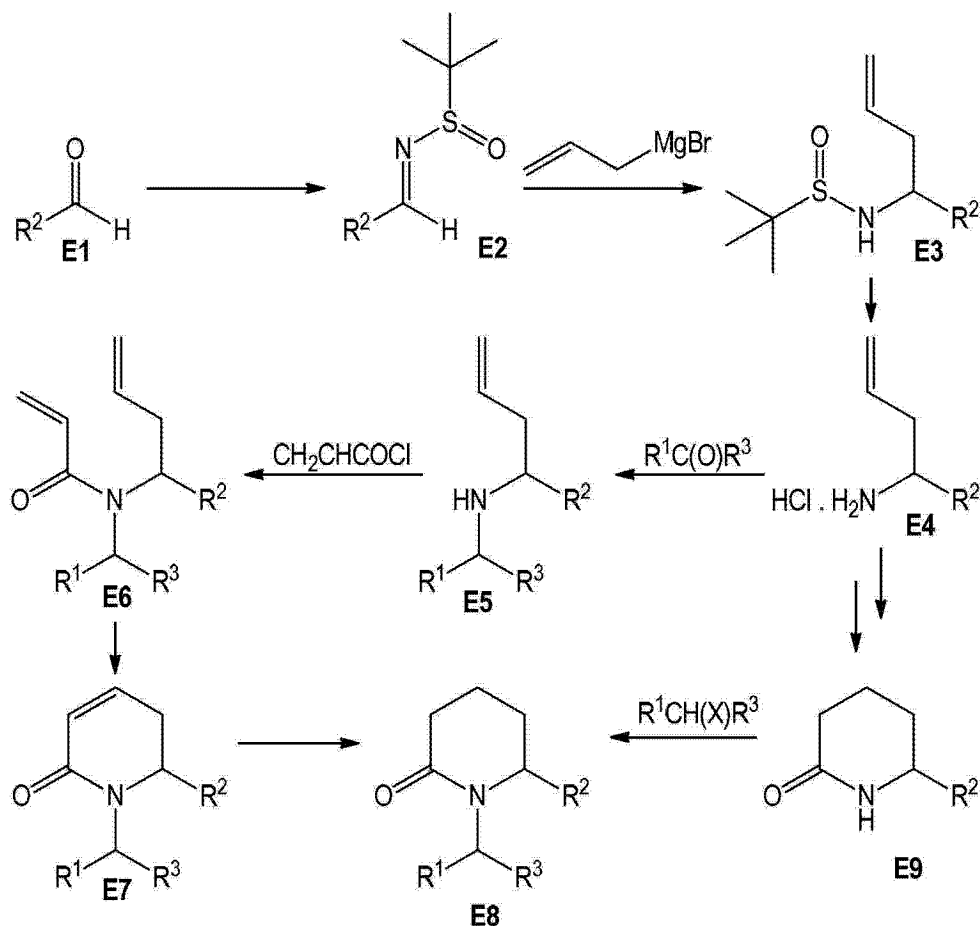


路线图 3:通过区域选择性脱质子化作用及随后与亲电试剂的反应制备被取代的 5-, 6-, 和 7- 元环内酰胺衍生物;在线路图 3 中,取代基 A 和 B 视情况是用于基团 Y 定义中的取代基(特别是烷基或卤素取代基),且 m 表示整数 1,2,或 3。

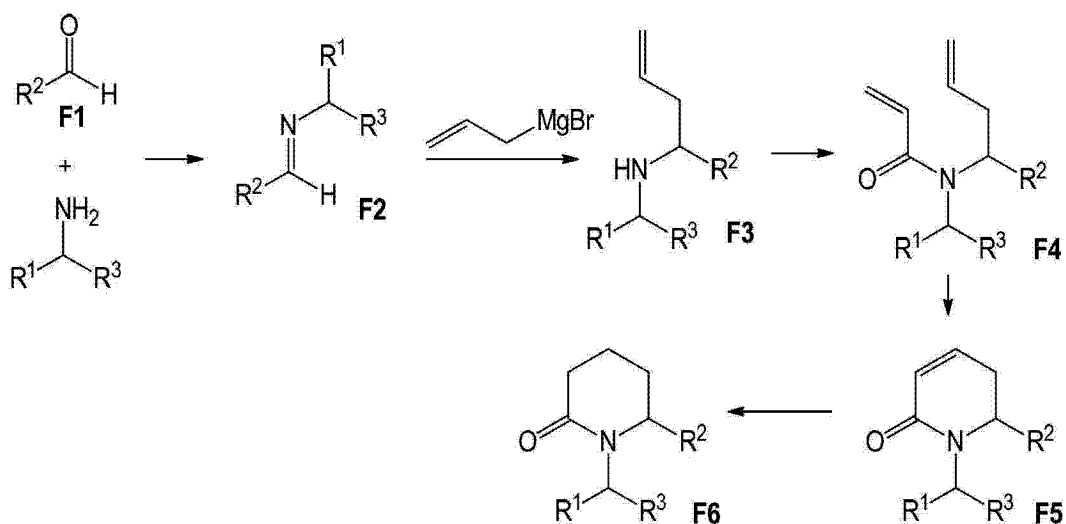


路线图 4:使用酮基酯制备 5-, 6-, 和 7- 元环内酰胺衍生物;在线路图 4 中,R 表示 (C_{1-2}) 烷基,且 X 表示 Cl, Br 或 I。

[0109] 线路图 5 描述了被取代的哌啶-2-酮的特定的制备。这种方法是基于烯烃关环复分解(ring closing metathesis),并且始于醛 E1 与 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺($t\text{-Bu-S(O)NH}_2/\text{Ti(OEt)}_4$)的缩合,得到亚胺 E2。其后,加入烯丙基溴化镁生成化合物 E3,化合物 E3 在酸性条件下被转换成相应的伯胺 E4。在这个阶段,E4 和羰基衍生物 $R^1C(O)R^3$ 之间的还原胺化反应可生成仲胺 E5。E5 与丙烯酰氯的酰化反应可得到 E6,然后,E6 可通过烯烃关环复分解反应被转换成相应的二氢-吡啶酮 E7。最后 E7 加氢作用生成了被取代的哌啶-2-酮 E8。或者,E8 也可以通过内酰胺 E9 的 N-烷基化作用得到,E9 可由伯胺 E4 通过与丙烯酰氯进行酰化反应,烯烃关环复分解反应,及氢化作用得到。

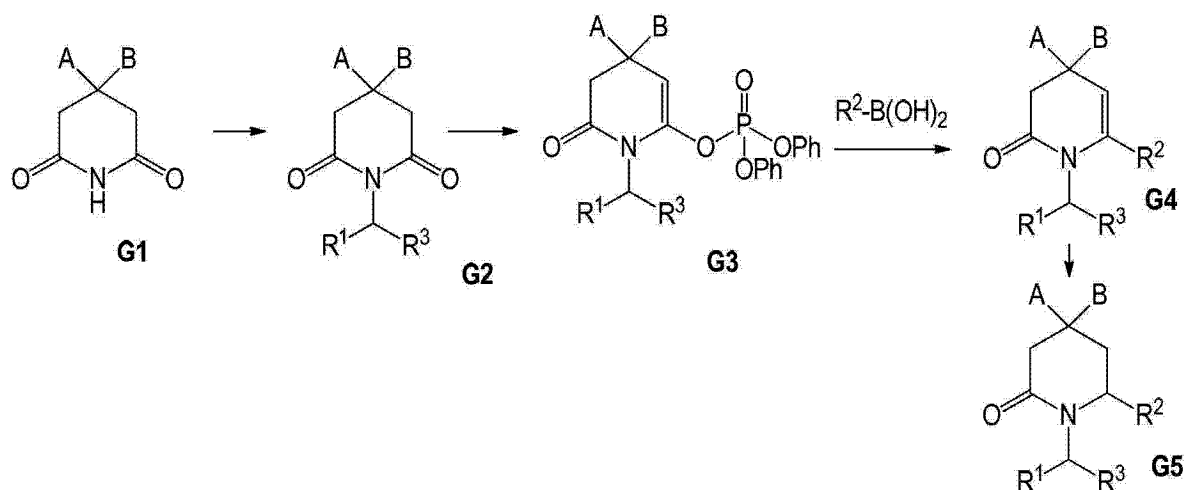


路线图 5: 基于烯炔关环复分解制备被取代的哌啶-2-酮; 在线路图 5 中, X 表示 Cl 或 Br。



路线图 6: 被取代的哌啶-2-酮的烯炔关环复分解制备的变体。

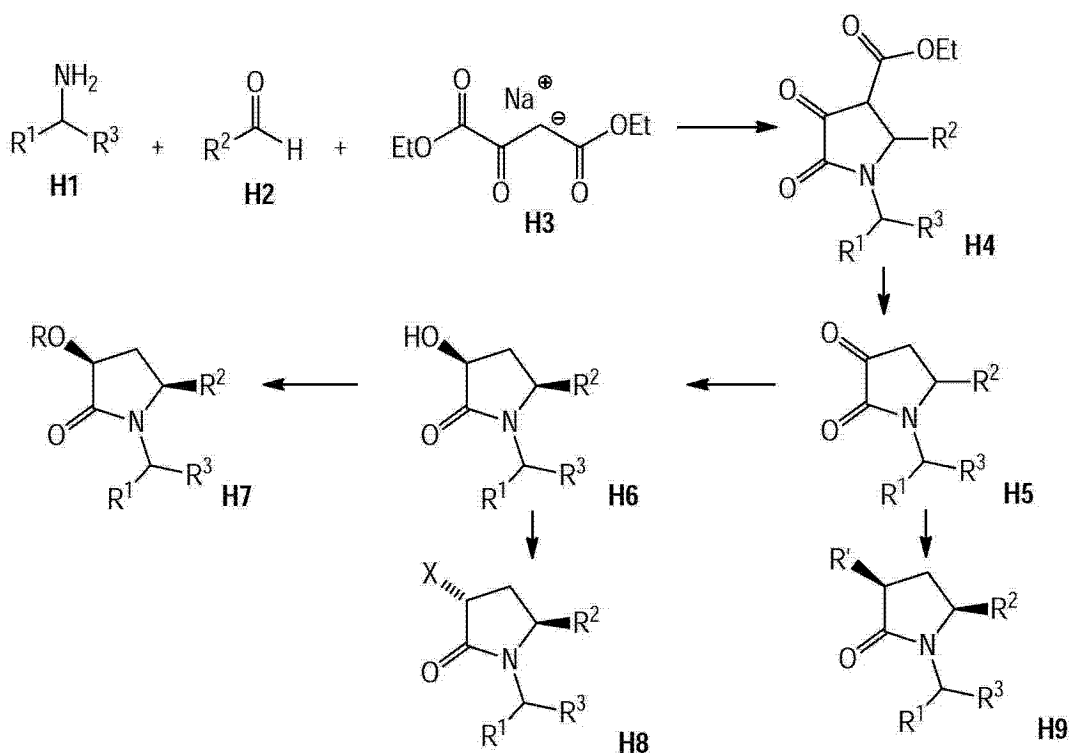
[0110] 在变体中, 如线路图 6 所示, 连接到内酰胺部分的氮原子的取代基在亚胺形成的阶段被引入。因此, 亚胺 **F2** 是由醛 **F1** 与伯胺 $R^1-CH(NH_2)-R^3$ 缩合后得到的。随后加入烯丙基溴化镁, 与丙烯酰氯进行酰化反应, 烯炔关环复分解, 及最后的加氢反应后, 即可得到目标哌啶-2-酮 **F6**。



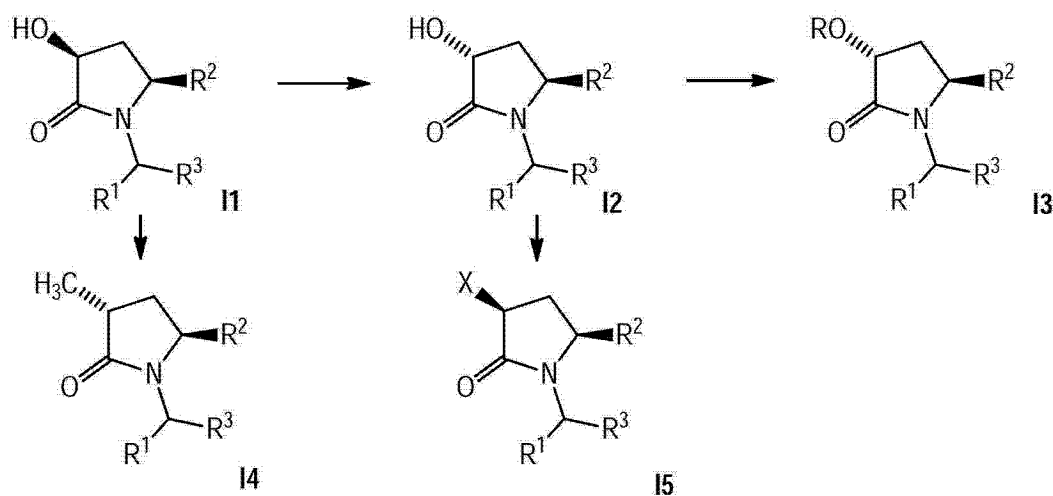
路线图 7: 基于乙烯基磷酸盐和硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应制备被取代的哌啶-2-酮; 在线路图 7 中, 取代基 A 和 B 是用于基团 Y 的定义。

[0111] 线路图 7 描述了被取代的哌啶-2-酮基于乙烯基磷酸盐 G3 和硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应的另一项具体的制备。该反应顺序的起始原料是市售哌啶-2, 6-二酮衍生物 G1, 哌啶-2, 6-二酮衍生物 G1 可用亲电试剂 $R^1C(X)R^3$ (用 X 表示 Cl 或 Br) 进行 N-烷基化, 得到 G2。反过来, G2 在区域选择性去质子化及随后用二苯基磷酰氯 $(PhO)_2P(O)Cl$ 处理后, 可被转换成相应的乙烯基磷酸盐 G3。二氢-吡啶酮 G4 可由乙烯基磷酸酯 G3 和硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应获得。G4 在最后氢化作用后可以得到目标哌啶-2-酮 G5。

[0112] 线路图 8 描述了被取代的吡咯烷-2-酮的特定制备。被取代的吡咯烷-2-酮 H4 可由伯胺 H1、醛 H2、草酰乙酸二乙酯钠盐 H3 (线路图 8) 的一锅反应制得。其后, H4 用 Krapcho's 反应条件 ($NaCl/DMSO/H_2O$) 脱羧得到吡咯烷-2, 3-二酮 H5。吡咯烷-2, 3-二酮 H5 可选择性地还原 ($NaBH_4/EtOH$) 成相应的顺式-3-羟基-吡咯烷-2-酮 H6。H6 中的羟基部分可允许额外的衍生化作用, 例如 O-烷基化作用 (H6 到 H7), 或卤化作用 (H6 到 H8)。吡咯烷-2, 3-二酮 H5 也可以通过 Wittig 烯化反应及随后的加氢作用进一步衍生, 得到顺式衍生物 H9 (线路图 8)。



路线图 8:被取代的吡咯烷-2-酮的合成;在线路图 8 中, R 表示 (C_{1-3}) 烷基, R' 表示 (C_{1-3}) 烷基,且 X 表示卤素。

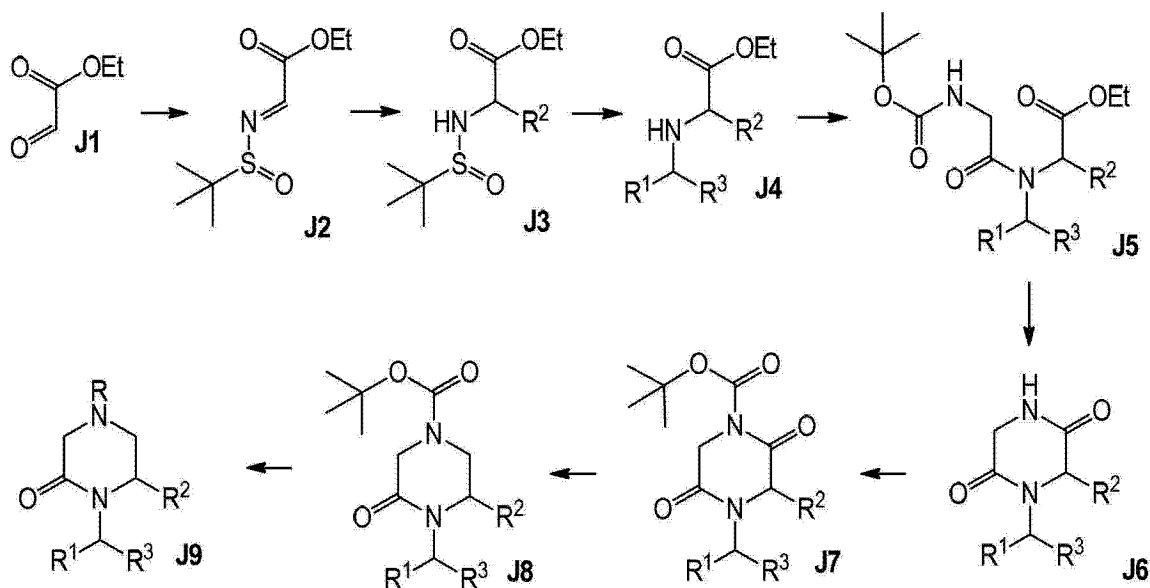


路线图 9:被取代的吡咯烷-2-酮的合成;在线路图 9 中, R 表示 (C_{1-3}) 烷基,且 X 表示卤素。

[0113] 线路图 9 中描述了被取代的吡咯烷-2-酮的额外的制备。通过 Mitsunobu 反应的构型转换允许将顺式 3-羟基-吡咯烷-2-酮 I1 转换成相应的反式 3-羟基-吡咯烷-2-酮 I2。反式 3-羟基-吡咯烷-2-酮 I2 可被 O-烷基化 (I2 到 I3) 或卤化 (I2 到 I5)。反式 3-甲基-吡咯烷-2-酮 I4 可由顺式 3-羟基吡咯烷-2-酮 I1 的相应的甲苯磺酸酯用 Me_2CuLi 处理后得到。

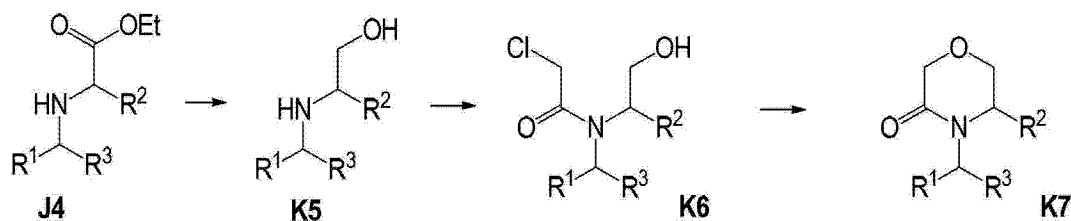
[0114] 线路图 10 显示了能够制备被取代的哌嗪-2-酮的合成路线。在反应顺序中, 乙基 2-氧代乙酸酯 J1 的甲酰基基团与 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 ($t-Bu-S(O)NH_2/DCM/$ 分子筛) 缩合, 得到亚胺 J2。其后加入的有机金属试剂 R^2-M (M 表示金属, R^2-M 是例如有机镁或

有机锂试剂), 能够引入所需的 R^2 取代基得到衍生物 J3。这些有机金属试剂 R^2-M 可由相应的 R^2-Hal (Hal 表示 Br 或 I) 经过卤素 / 金属交换后得到, 或由相应的 R^2-H 经过区域选择性质子 / 金属交换后得到。用酸介导去除含硫助剂及随后与羰基衍生物 $R^1C(O)R^3$ 进行还原胺化作用, 提供了仲胺 J4。在这个阶段, J4 的酰化作用 (2-(Boc-氨基) 乙酸 / HATU/DIPEA/DMF) 得到 J5, 及随后酸性去除 Boc 保护基得到被取代的哌嗪-2, 5-二酮 J6。对内酰胺部分 (Boc_2O /DMAP/MeCN) 进行 Boc 保护, 及随后的选择性还原 ($NaBH_4$ /MeOH; 然后 $NaBH_3CN$ /AcOH) 生成了 J8。酸性去除 Boc 基团提供了相应的仲胺, 该相应的仲胺可进一步 N-烷基化衍生得到 J9。



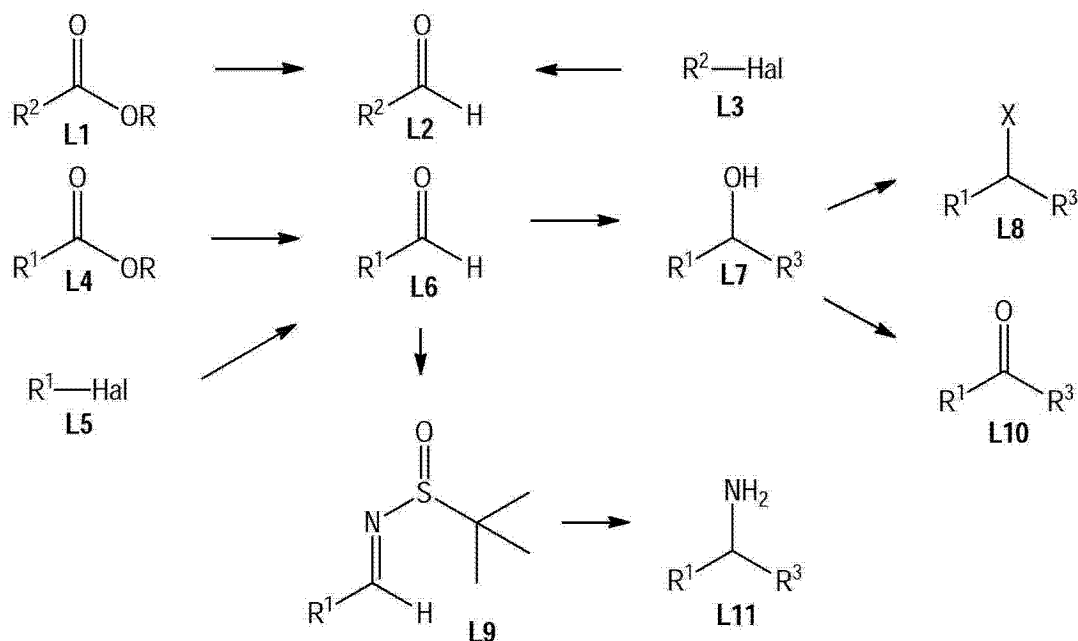
路线图 10: 制备被取代的哌嗪-2-酮的合成路线; 在线路图 10 中, R 表示 (C_{1-3}) 烷基。

[0115] 路线图 11 显示了一个变体, 其允许由仲胺 J4 制备被取代的吗啉-3-酮。J4 的酯部分可以被还原 ($LiAlH_4$ /THF) 成相应的伯醇衍生物 K5。该伯醇衍生物 K5 可与 2-氯乙酰氯进行酰化反应后被转化成 K6。在最后的步骤中, K6 可以被环化 (NaH /DMF) 成的目标吗啉-3-酮 K7。



路线图 11: 制备吗啉-3-酮的合成路线。

[0116] 羰基衍生物 R^2CHO , 和 $R^1C(O)R^3$, 卤化物 $R^1CH(X)R^3$ (X 表示 Cl 或 Br), 和胺 $R^1CH(NH_2)R^3$ 是市售、本领域中公知的、可从市售前体轻易地得到。路线图 12 描述了一些特别的制备方法。醛 ($L2/L6$) 可以由相应的羧酸衍生物 (羧酸或酯 $L1/L4$) 通过还原反应 (例如, 还原成相应的醇) 并随后氧化为目标醛, 而得到。



路线图 12 : 羰基衍生物 (R^2CHO , $R^1C(O)R^3$), 卤化物 $R^1CH(X)R^3$, 和胺 $R^1CH(NH_2)R^3$ 的制备 ; 在路线图 12 中, Hal 表示 Br 或 I , X 代表 Cl 或 Br , 且 R 代表 H 或 (C_{1-9}) 烷基。

[0117] 可替代的是,这些醛(L2/L6),也可由相应的芳族或杂芳族卤化物(L3/L5;X表示Br或I)使用金属化及随后的甲酰化反应(用DMF或哌啶-1-甲醛)的顺序制备得到。用于芳族或杂芳族化合物的甲酰化反应的其他可替代方法在本领域中是众所周知的,例如,Vilsmeier-Haack甲酰化反应(POCl_3/DMF)。醛L6用有机金属试剂(例如有机镁或有机锂试剂)处理可提供仲醇L7(R^3 代表甲基或乙基)。仲醇L7可被氧化成酮L10或卤化($\text{CX}_4/\text{PPh}_3/\text{DCM}$,X代表Cl或Br)成卤化物L8(R^3 代表甲基或乙基)。卤化物L8(R^3 代表H)可由羧酸衍生物L4还原成醇并随后卤化($\text{CX}_4/\text{PPh}_3/\text{DCM}$,X代表Cl或Br)直接获得。胺L11可由醛L6在形成相应的亚胺L9($t\text{-Bu-S(O)NH}_2/\text{Ti(OEt)}_4$)及随后的还原(NaBH_4 , R^3 代表H)后或用有机金属试剂(R^3 表示甲基或乙基)处理后,制备得到。

[0118] 每当式 (I) 化合物以对映异构体混合物的形式得到, 对映异构体可使用本领域的技术人员已知的方法分离: 例如, 非对映体盐的形成和分离或在手性固定相上的 HPLC, 例如, Regis Whelk-01 (R, R) (10 μ m) 柱, Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μ m) 柱, 或 Daicel ChiralPak IA (10 μ m) 或 AD-H (5 μ m) 柱。手性 HPLC 的典型条件是, 洗脱液 A (EtOH, 存在或不存在胺, 例如 NEt_3 , 二乙胺) 和洗脱液 B (己烷) 的等度混合物, 流速为 0.8 ~ 150 毫升/分钟。

[0119] 实验部分

[0120] 缩写(如此处及上文所用):

Ac	乙酰基
AcOEt	乙酸乙酯
AcOH	乙酸
anh.	无水的
aq	含水的
atm	大气环境下

BH ₃ , THF	硼烷 - 四氢呋喃络合物
Boc	叔丁氧基羰基
Boc ₂ O	二叔丁基重碳酸酯
Bu	丁基, 例如 t-Bu= 第三丁基 = 叔丁基
n-BuLi	正丁基锂
DAST	(二乙氨基) 三氟化硫
DCE	1, 2- 二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
Deoxo-Fluor	双(2- 甲氧基乙基) 氨基三氟化硫
DIBALH	氢化二异丁基铝
DIPEA	N, N- 二异丙基乙胺
DMAP	4-(二甲氨基) 吡啶
DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
ELSD	蒸发光散射检测
equiv.	当量
Et	乙基
Et ₂ O	二乙醚
EtOH	乙醇
FA	甲酸
FC	快速层析(在硅胶上)
FLIPR	荧光成像平板读取器
FSO ₂ CF ₂ CO ₂ H	2, 2- 二氟 -2-(氟磺酰基) 乙酸
h	小时
HATU	(O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)- N, N, N', N'- 四甲基脲 - 六氟磷酸酯
¹ H-NMR	质子核磁共振
HPLC	高效液相色谱
HV	高真空
LC-MS	液相色谱 - 质谱法
LHMDS	双(三甲基硅烷基) 酰胺锂
M	摩尔
MeCN	乙腈
Me ₂ CuLi	二甲基铜锂
MeOH	甲醇
MHz	兆赫
μ l	微升
min.	分钟

Ms	甲磺酰基
MS	质谱
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	三乙酰氧基硼氢化钠
NCS	N- 氯代琥珀酰亚胺
NEt_3	三乙胺
NMP	N- 甲基 -2- 吡咯烷酮
PBS	磷酸盐缓冲盐水
$\text{Pd}(\text{C})$	活性炭负载钯
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	三（二亚苺基丙酮）二钯（0）
$\text{PdCl}_2(\text{dbpf})$	[1, 1' - 双（二 - 叔丁基膦基）二茂铁] 二氯化钯（II）
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	双（三苯基膦）二氯化钯（II）
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	四（三苯基膦）钯（0）
Ph	苯基
PPh_3	三苯基膦
p-TsOH	对 - 甲苯磺酸对甲苯磺酸一水合物
rt	室温
sat.	饱和的
Selectfluor1-	氯甲基 -4- 氟 -1, 4- 二氮䓍双环 [2. 2. 2] 辛烷双（四氟硼酸）盐
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
$\text{Ti}(\text{OEt})_4$	钛酸四乙酯（titanium(IV)ethoxide）
TLC	薄层色谱法
tR	保留时间
Ts	甲苯磺酰基
UV	紫外线
Vis	可见光
W	瓦特
wt. %	重量百分比
Xantphos	4, 5- 双（二苯基膦基）-9, 9- 二甲基氧杂蒽

[0121] I- 化学

[0122] 下述实施例说明了本发明的生物活性化合物的制备, 但根本不限本发明的范围。

[0123] 所有的温度均以℃表示。

[0124] 市售原料无需进一步纯化直接使用。除另有注明外, 所有的反应是在氮气环境下烘箱干燥的玻璃器皿中进行的。

[0125] 化合物通过硅胶柱色谱法或制备型 HPLC 纯化。

[0126] 在本发明中所述的化合物, 通过下面所列条件的 LC-MS 数据（保留时间 t_R 以分钟表示; 质谱得到的分子量以 g/mol 表示）, 进行表征。

[0127] LC-MS 酸性条件（条件 A）

[0128] 仪器:安捷伦 1100 系列与质谱检测器 (MS:菲尼根单四极杆(Finnigan single quadrupole))。色谱柱:Waters XBridge C18(2.5 μ m, 4.6x30mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.04%TFA[洗脱液 B]。梯度:95%B $\rightarrow$ 5%B, 历经 1.5min。(流速:4.5 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0129] LC-MS 酸性条件(条件 B)

[0130] 仪器:安捷伦 1100 系列与质谱检测器 (MS:菲尼根单四极杆)。色谱柱:购自 Agilent Technologies 的 Zorbax SB-aq(3.5 μ m, 4.6x50mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.04%TFA[洗脱液 B]。梯度:95%B $\rightarrow$ 5%B, 历经 1.5min。(流速:4.5 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0131] LC-MS 碱性条件(条件 C)

[0132] 仪器:安捷伦 1100 系列与质谱检测器 (MS:菲尼根单四极杆)。色谱柱:Waters XBridge C18(5 μ m, 4.6x50mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 13mmol/l NH_3 在水中[洗脱液 B]。梯度:95%B $\rightarrow$ 5%B, 历经 1.5 分钟。(流速:4.5 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0133] LC-MS 酸性条件(条件 D)

[0134] 色谱柱:购自 Agilent Technologies 的 Zorbax SB-aq(5 μ m, 4.6x50mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.04%TFA[洗脱液 B]。梯度:95% B $\rightarrow$ 5% B, 历经 1.5 分钟。(流速:4.5 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0135] LC-MS 酸性条件(条件 E)

[0136] 色谱柱:购自 Agilent Technologies 的 Zorbax SB-aq(1.8 μ m, 4.6x20mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.04%TFA[洗脱液 B]。梯度:95% B $\rightarrow$ 5% B, 历经 1.5 分钟。(流速:4.5 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0137] LC-MS 酸性条件(条件 F)

[0138] 色谱柱:购自 Agilent Technologies 的 Zorbax SB-aq(1.8 μ m, 4.6x30mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.04%TFA[洗脱液 B]。梯度:95% B $\rightarrow$ 5% B, 历经 1.5 分钟。(流速:4.5 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0139] LC-MS 酸性条件(条件 G)

[0140] 色谱柱:Waters XBridge C18(5 μ m, 4.6x50mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.04%TFA[洗脱液 B]。梯度:95% B $\rightarrow$ 5% B, 历经 1.5 分钟。(流速:4.5 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0141] LC-MS 酸性条件(条件 H)

[0142] 色谱柱:Ascentis RP-Amide(2.7 μ m, 3x30mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.05%FA+2%MeCN[洗脱液 B]。梯度:95% B $\rightarrow$ 5% B, 历经 2.4 分钟。(流速:3 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0143] LC-MS 碱性条件(条件 I)

[0144] 色谱柱:Ascentis Express C18(2.7 μ m, 2.1x30mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水+0.05% NH_4OH +2%MeCN[洗脱液 B]。梯度:95% B $\rightarrow$ 5% B, 历经 2.0 分钟。(流速:1.8 毫升/分钟)。检测:UV/Vis+MS。

[0145] 用于化合物纯化的制备型 HPLC

[0146] 色谱柱:Waters XBridge(5 μ m, 75x30mm)。条件:MeCN[洗脱液 A]; 水

+0.5%NH₄OH(25%aq.)[洗脱液B];梯度:90%B→0%B,历经6.5分钟。(流速:75毫升/分钟)。检测:UV+ELSD。

[0147] 用于分离对映体的手性制备型 HPLC

[0148] 色谱柱:Chiralpak AD-H250x4.6ID,5μm。条件:庚烷+0.05%DEA[洗脱液A];EtOH+0.05%DEA[洗脱液B]。组合物:50%A和50%B(流速:0.8毫升/分钟)。

[0149] A. 中间体的制备

[0150] A.1 醛和酮 R¹C(O)R³ 的制备

[0151] 4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛

[0152] 在市售 1-氟-3,5-二甲氧基苯(500毫克,3.20毫摩尔,1.0当量)和DMF(4.680克,64.03毫摩尔,20.0当量)的冷却(-5℃)混合物中,逐滴用POCl₃(2.454克,16.01毫摩尔,5.0当量)进行处理。此混合物再在室温下搅拌1.5小时,然后加热至60℃进行3小时。冷却至室温后,依次加入冰-水混合物(50毫升)和2.5M NaOH水溶液(24毫升)。用AcOEt(3x30ml)萃取后,混合的有机层用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由FC(庚烷/AcOEt=1/1)进行纯化,得到4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件A):t_R=0.50min.;[M+H]⁺:185.10g/mol。根据¹H-NMR(CDCl₃;400MHz),该产品还含有19%的结构异构体(regioisomer)2-氟-4,6-二甲氧基苯甲醛。这种少数的结构异构体可以在该异构体混合物经过进一步化学转化之后,被有利地除去。

[0153] 2-苯氧基噻唑-4-甲醛

[0154] 将市售2-溴噻唑-4-羧酸甲酯(1.000g;4.50mmol)和苯酚钠(627mg;5.40mmol)的混合物,在氮气环境下,在无水DMSO(20ml)中加热至80℃进行17小时。第二次加入苯酚钠(314mg;2.70mmol),将所得混合物在80℃再加热进行1小时。冷却至室温后,加入水(50ml)、盐水(10ml)和甲苯(20ml)。分离的水层进一步用甲苯(2×20ml)萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用FC(DCM/MeOH=50/1)进行纯化,得到2-苯氧基噻唑-4-羧酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件A):t_R=0.73min.;[M+H]⁺:236.06g/mol。

[0155] 2-苯氧基噻唑-4-羧酸甲酯(265mg;1.12mmol)在无水EtOH(6ml)中的溶液,在室温下,用NaBH₄(213mg;5.64mmol)处理,然后,在氮气环境下,在室温下搅拌所得混合物63小时。在减压下浓缩至干后,加入水,然后用DCM萃取所得混合物。有机层用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用FC(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到(2-苯氧基噻唑-4-基)甲醇,为无色油状物。LC-MS(条件A):t_R=0.58min.;[M+H]⁺:208.06g/mol。

[0156] 将(2-苯氧基噻唑-4-基)甲醇(251mg;1.21mmol)在无水DCE(12ml)中的溶液用MnO₂(843mg;9.69mmol)处理,所得混合物,在氮气环境下,在回流下搅拌在1小时。冷却至室温后,该混合物用硅藻土垫过滤,并用DCM洗涤所分离出的固体。然后将滤液在减压下浓缩至干,得到2-苯氧基噻唑-4-甲醛,为浅黄色油状物。LC-MS(条件A):t_R=0.65min.;[M+H]⁺:206.04g/mol。

[0157] 5-苯基-3-吡啶甲醛

[0158] 将市售5-溴-3-吡啶甲醛(5.070g;26.43mmol)、苯基硼酸(4.934g;39.65mmol)和Pd(PPh₃)₄(1.527g;1.32mmol)在甲苯(65ml),和2MNa₂CO₃水溶液(59ml)中的混合物,在氮气环境下,加热回流2.5小时。冷却至室温后,加入水和AcOEt。所分离的水层进一步

用 AcOEt 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=1/1) 纯化,得到 5- 苯基 -3- 吡啶甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A) : $t_R=0.61\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:184.48g/mol。

[0159] 2- 苯基 -4- 吡啶甲醛

[0160] 将市售 2- 溴 -4- 吡啶甲醛 (3.000g; 16.12mmol)、苯基硼酸 (3.009g; 24.19mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (931mg; 0.80mmol) 在甲苯 (40ml), 和 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 水溶液 (34ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热回流 4 小时。冷却至室温后,加入水和 AcOEt。将分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=7/3) 纯化,得到 2- 苯基 -4- 吡啶甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A) : $t_R=0.39\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:184.47g/mol。

[0161] 6- 苯基吡啶 -2- 甲醛

[0162] 市售 6- 溴吡啶 -2- 甲醛 (3.000g; 16.12mmol)、苯基硼酸 (3.009g; 24.19mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (931mg; 0.80mmol) 在甲苯 (40ml), 和 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 水溶液 (34ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热回流 4 小时。冷却至室温后,加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=7/3) 纯化,得到 6- 苯基吡啶 -2- 甲醛 (6-phenylpicolinaldehyde), 为浅黄色油状物。LC-MS(条件 A) : $t_R=0.77\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:184.17g/mol。

[0163] 4- 氟 -3-(吡啶 -2- 基) 苯甲醛

[0164] 将市售 2- 溴吡啶 (250mg; 1.58mmol)、2- 氟 -5- 甲酰基苯基硼酸 (265mg; 1.58mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (91mg; 0.08mmol) 在甲苯 (1 毫升), EtOH (1ml), 和 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 水溶液 (1.5ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 80°C 进行 17 小时。冷却至室温后,加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=7/3) 纯化,得到 4- 氟 -3-(吡啶 -2- 基) 苯甲醛,为浅黄色油状物。LC-MS(条件 A) : $t_R=0.51\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:202.05g/mol。

[0165] 2- 氟 -5-(吡啶 -2- 基) 苯甲醛

[0166] 将市售 2- 溴吡啶 (300mg; 1.89mmol)、4- 氟 -3- 甲酰基苯基硼酸 (318mg; 1.89mmol)、 Cs_2CO_3 (1.546g; 4.74mmol)、Xantphos (82mg; 0.14mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg; 0.04mmol) 在二噁烷 (4.5 毫升) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 80°C 进行 17 小时。冷却至室温后,将混合物用硅藻土过滤,并且所分离出的固体用 AcOEt 洗涤。然后将滤液用水洗涤,且将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=7/3) 纯化,得到 2- 氟 -5-(吡啶 -2- 基) 苯甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 A) : $t_R=0.46\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:202.02g/mol。

[0167] 2- 氟 -3-(吡啶 -2- 基) 苯甲醛

[0168] 将市售 2- 溴吡啶 (200mg; 1.26mmol)、(2- 氟 -3- 甲酰基苯基) 硼酸 (212mg; 1.26mmol)、 K_2CO_3 (699mg; 5.06mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dbpf})$ (11mg; 0.017mmol) 在 MeCN (5ml) 和水 (5 毫升) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 80°C 进行 2 小时。冷却至室温后,减压下除去乙腈,水层用 AcOEt (2 $\times$) 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(甲苯 /AcOEt=8/2) 纯化,得到 2- 氟 -3-(吡

啉-2-基)苯甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件C): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:202.20g/mol。

[0169] 2-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲醛

[0170] 市售 2-溴吡啉(294mg;1.86mmol)、4-氯-3-(甲氧基羰基)苯基硼酸(400mg;1.86mmol)、 K_2CO_3 (515mg;3.73mmol)和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (130mg;0.18mmol)在 THF(4ml)和水(4ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 20 小时。加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=7/3)纯化,得到 2-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲酸甲酯,为无色固体。LC-MS(条件A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:248.02g/mol。

[0171] 将冷却至 -10°C 的 $LiAlH_4$ (37mg;0.97mmol)在无水 THF(1.5ml)中的悬浮液,用 2-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲酸甲酯(220mg;0.88mmol)在无水 THF(1ml)中的溶液进行处理。将混合物再在 -10°C 下搅拌 20 分钟。然后依次加入,水($37\mu\text{l}$)、15%NaOH($37\mu\text{l}$)水溶液和水($110\mu\text{l}$),并且进一步将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤,在减压下浓缩至干,并在 HV 下进行额外的干燥,得到(2-氯-5-(吡啉-2-基)苯基)甲醇,为无色固体。LC-MS(条件A): $t_R=0.42\text{min.}$; $[M+H]^+$:219.94g/mol。

[0172] 将(2-氯-5-(吡啉-2-基)苯基)甲醇(129mg;0.72mmol)在无水 THF(7ml)中的溶液,用 MnO_2 (975mg;11.22mmol)进行处理,并将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 6.5 小时。然后将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并且所分离出的固体用 THF 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 2-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件A): $t_R=0.43\text{min.}$;没有电离作用(no ionisation)。

[0173] 3-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲醛

[0174] 将市售 2-溴吡啉(294mg;1.86mmol)、3-氯-5-(甲氧基羰基)苯基硼酸(400mg;1.86mmol)、 K_2CO_3 (515mg;3.73mmol)和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (130mg;0.18mmol)在 THF(4ml)和水(4ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用 FC(DCM/甲醇=15/1)纯化,得到 3-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲酸甲酯,为无色固体。LC-MS(条件A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:247.95g/mol。

[0175] 将冷却至 -10°C 的 $LiAlH_4$ (50mg;1.34mmol)在无水 THF(2ml)中的悬浮液,用 3-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲酸甲酯(302mg;1.21mmol)在无水 THF(1ml)中的溶液进行处理。将混合物再在 -10°C 下搅拌 20 分钟。然后依次加入,水($50\mu\text{l}$)、15%NaOH($50\mu\text{l}$)水溶液和水(0.15ml),并且进一步将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤,在减压下浓缩至干,并且在 HV 下进行额外的干燥,得到(3-氯-5-(吡啉-2-基)苯基)甲醇,为黄色油状物。LC-MS(条件A): $t_R=0.48\text{min.}$; $[M+H]^+$:220.08g/mol。

[0176] 将(3-氯-5-(吡啉-2-基)苯基)甲醇(116mg;0.64mmol)在无水 THF(6ml)中的溶液,用 MnO_2 (877mg;10.09mmol)进行处理,并且将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 6.5 小时。然后将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并且所分离出的固体用 THF 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 3-氯-5-(吡啉-2-基)苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件A): $t_R=0.43\text{min.}$;没有电离作用。

[0177] 3-(噻唑-4-基)苯甲醛

[0178] 将市售 3-碘苯甲酸乙酯(650mg;2.35mmol)、4-(三丁基甲锡烷基)噻唑

(894mg; 2.39mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (165mg; 0.23mmol) 在无水 THF (20ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 75℃ 进行 17 小时。加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层, 用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (庚烷 / AcOEt = 1/1) 纯化, 得到 3-(噻唑-4-基) 苯甲酸乙酯, 为黄色油状物。LC-MS (条件 A): $t_R = 0.78\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.94g/mol。

[0179] 将冷却至 -78℃ 的 3-(噻唑-4-基) 苯甲酸乙酯 (501mg; 2.14mmol) 在无水甲苯 (7ml) 中的溶液, 用 1M DIBALH 在甲苯 (6.44ml; 6.44mmol) 中的溶液进行处理, 并进一步将所得混合物, 在氮气环境下, 在 -78℃ 下搅拌, 持续 5 分钟, 然后在 0℃ 下搅拌 30 分钟。然后, 依次用水 (35ml)、1M NaOH (11ml) 水溶液和饱和 NaHCO_3 (30ml) 水溶液处理该混合物。将被分离的水层进一步用 AcOEt (2×50ml) 萃取。然后, 将混合的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM / 甲醇 = 20/1) 纯化, 得到 (3-(噻唑-4-基) 苯基) 甲醇, 为浅黄色油状物。LC-MS (条件 A): $t_R = 0.50\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 192.04g/mol。

[0180] 将 (3-(噻唑-4-基) 苯基) 甲醇 (333mg; 1.74mmol) 在无水 DCM (17ml) 中的溶液, 用 MnO_2 (2.276g; 26.18mmol) 进行处理, 并且将所得混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌在 1 小时 45 分钟。然后, 将得到的反应混合物用硅藻土过滤, 且将所分离出的固体, 用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干, 得到 3-(噻唑-4-基) 苯甲醛, 为浅黄色固体。LC-MS (条件 A): $t_R = 0.62\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.13g/mol。

[0181] 3-(噻唑-5-基) 苯甲醛

[0182] 将市售 3-碘苯甲酸乙酯 (1.000g; 3.62mmol)、5-(三丁基甲锡烷基) 噻唑 (1.355g; 3.62mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (254mg; 0.36mmol) 在无水 THF (20ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热到 75℃ 进行 18 小时。冷却至室温后, 加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层, 用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (庚烷 / AcOEt = 1/1) 纯化, 得到 3-(噻唑-5-基) 苯甲酸乙酯, 为淡黄色固体。LC-MS (条件 A): $t_R = 0.75\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.94g/mol。

[0183] 将冷却至 -78℃ 的 3-(噻唑-5-基) 苯甲酸乙酯 (553mg; 2.37mmol) 在无水甲苯 (8ml) 中的溶液, 用 1M DIBALH 在甲苯中的溶液 (7.12ml; 7.12mmol) 处理, 并进一步将所得混合物, 在氮气环境下, 在 -78℃ 下搅拌 5 分钟, 然后在 0℃ 下搅拌 30 分钟。然后将该混合物依次用水 (35ml)、1M NaOH 水溶液 (11ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 进行处理。将所分离的水层进一步用 Et_2O (2×100ml) 萃取。然后, 将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM / 甲醇 = 20/1) 纯化, 得到 (3-(噻唑-5-基) 苯基) 甲醇, 为橙色油状物。LC-MS (条件 A): $t_R = 0.49\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 192.10g/mol。

[0184] 将 (3-(噻唑-5-基) 苯基) 甲醇 (162mg; 0.84mmol) 在无水 DCM (6ml) 中的溶液, 用 MnO_2 (1.104g; 12.70mmol) 进行处理, 并且将所得混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 3 小时。然后, 将得到的反应混合物用硅藻土过滤, 并且将所分离出的固体用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干, 得到 3-(噻唑-5-基) 苯甲醛, 为橙色固体。LC-MS (条件 A): $t_R = 0.58\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.02g/mol。

[0185] 3-(5-甲基噻唑-2-基) 苯甲醛

[0186] 将市售 3-碘苯甲酸乙酯 (485 毫克, 1.75 毫摩尔)、5-甲基-2-(三丁基甲锡烷基) 噻唑 (685mg; 1.76mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (123mg; 0.17mmol) 在无水 THF (10 毫升) 中的

混合物,在氮气环境下,加热至 75℃进行 18 小时。为了完成该反应,然后,将所得到的反应混合物加热至 85℃进行 8 小时。冷却至室温后,加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=1/1)纯化,得到 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸乙酯,为橙色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.88\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:247.98g/mol。

[0187] 冷却至 -78℃的 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸乙酯(388mg;1.57mmol)在无水甲苯(4ml)中的溶液,用 1M DIBAH 在甲苯中的溶液(4.71ml;4.71mmol)进行处理,并进一步将所得混合物,在氮气环境下,在 -78℃下搅拌 5 分钟,然后在 0℃下搅拌 30 分钟。然后,将得到的混合物依次用水(35ml),1M NaOH 的水溶液(11ml)和饱和碳酸氢钠(30ml)水溶液进行处理。将所分离的水层进一步用 Et_2O (2x100ml)萃取。然后,将混合的有机层,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/甲醇=20/1)纯化,得到(3-(5-甲基噻唑-2-基)苯基)甲醇,为浅黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.58\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:206.01g/mol。

[0188] 将(3-(5-甲基噻唑-2-基)苯基)甲醇(210mg;1.02mmol)在无水 DCM(8ml)中的溶液,用 MnO_2 (1.334g;15.34mmol)进行处理,并且将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 1.5 小时。然后,将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并且将所分离出的固体,用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.72\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:203.99g/mol。

[0189] 6-(噻唑-2-基)吡啶-2-甲醛

[0190] 将市售 6-溴吡啶-2-甲酸甲酯(300mg;1.38mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)噻唑(623mg;1.66mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (97mg;0.13mmol)在无水 THF(8ml)中的混合物,在氮气环境下,加热至 75℃进行 18 小时。冷却至室温后,加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=1/1)纯化,得到 6-(噻唑-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯,为淡黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.60\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:220.95g/mol。

[0191] 将 6-(噻唑-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯(230mg;1.04mmol)在无水 EtOH(3ml)中的溶液,用 NaBH_4 (197mg;5.22mmol)处理,并且将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。在减压下浓缩至干后,将所得残余物用水处理,并用 DCM 萃取。然后,将有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/甲醇=25/1)纯化,得到(6-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲醇,为橙色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.45\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:193.05g/mol。

[0192] (6-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲醇(171mg;0.89mmol)在无水 DCM(6ml)中的溶液,用 MnO_2 (1.164g;13.38mmol)处理,将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 2 小时。然后,将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并将所分离出的固体,用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 6-(噻唑-2-基)吡啶-2-甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.62\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:191.08g/mol。

[0193] [2,2'-联吡啶]-4-甲醛

[0194] 将市售 2-氯异烟酸甲酯(300mg;1.74mmol)、2-(三甲基甲锡烷基)吡啶(422mg;1.74mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (122mg;0.17mmol)在无水间二甲苯(7ml)中的混合物,

在氮气环境下,加热至 75℃进行 18 小时。冷却至室温后,加入水和 AcOEt。将所分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/ 甲醇 =15/1) 纯化,得到 [2, 2'-联吡啶]-4-羧酸甲酯,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.46\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:215.15g/mol。

[0195] 将冷却至 -10℃ 的 LiAlH_4 (40mg;1.05mmol) 在无水 THF (3ml) 中的悬浮液,用 [2, 2'-联吡啶]-4-羧酸甲酯 (205mg;0.95mmol) 在无水 THF (2ml) 中的溶液进行处理。将混合物在 -10℃ 下进一步搅拌 5 分钟,然后在室温下搅拌 20 分钟。然后依次加入,水 (40 μl), 15%NaOH 溶液 (40 μl), 和水 (0.12ml), 并进一步将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤,在减压下浓缩至干,在 HV 下进行额外的干燥,得到 [2, 2'-联吡啶]-4-基甲醇,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.25\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:187.14g/mol。

[0196] 将 [2, 2'-联吡啶]-4-基甲醇 (120mg;0.64mmol) 在无水 THF (5ml) 中的溶液,用 MnO_2 (873mg;10.05mmol) 处理,并且将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 6.5 小时。然后,将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并将所分离出的固体,用 THF 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 [2, 2'-联吡啶]-4-甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.30\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:185.17g/mol。

[0197] 4-苯基吡啶-2-甲醛

[0198] 将冷却至 -78℃ 的市售 2-溴-4-苯基吡啶 (500mg;2.13mmol) 在无水 THF (9ml) 中的溶液,用 1.6M n-BuLi 在己烷中的溶液 (1.33ml;2.13mmol) 逐滴进行处理,并将得到的混合物在 -78℃ 下,在氮气环境下,进一步搅拌 1 小时。将市售吡啶-1-甲醛 (483mg;4.27mmol) 滴加到冷却至 -78℃ 的反应混合物中,并继续在 -78℃ 下搅拌 15 分钟,然后在 0℃ 下搅拌 1 小时。加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (25ml)、AcOEt (50ml),并将所分离出的有机层进一步用盐水 (20 毫升) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(甲苯 /AcOEt=7/3) 纯化,得到 4-苯基吡啶-2-甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.43\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:184.48g/mol。

[0199] [2, 2'-联吡啶]-6-甲醛

[0200] 将冷却至 -78℃ 的市售 6-溴-2, 2'-联吡啶 (600mg;2.55mmol) 在无水 THF (10ml) 中的溶液,逐滴用 1.6M n-BuLi 在己烷中的溶液 (1.60ml;2.56mmol) 进行处理,并将得到的混合物进一步,在氮气环境下,在 -78℃ 下搅拌 30 分钟。把吡啶-1-甲醛 (577mg;5.10mmol) 滴加到冷却到 -78℃ 的反应混合物中,并继续在 -78℃ 下搅拌 30 分钟。加入饱和 NH_4Cl (25ml) 水溶液和 AcOEt (50ml),并将分离出的有机层进一步用盐水 (20 毫升) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用 FC(甲苯 /AcOEt=8/2) 纯化,得到 [2, 2'-联吡啶]-6-甲醛,为暗紫色固体。LC-MS(条件 C): $t_R=0.75\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:185.24g/mol。

[0201] 2-甲基苯并 [d] 噻唑-6-甲醛

[0202] 将冷却至 -10℃ 的 LiAlH_4 (188mg;4.97mmol) 在无水 THF (30ml) 中的悬浮液,用市售 2-甲基苯并 [d] 噻唑-6-羧酸乙酯 (1.000g;4.51mmol) 在无水 THF (20ml) 中的溶液进行处理。将混合物再在 -10℃ 下搅拌 20 分钟。然后依次加入,水 (0.19ml), 15%NaOH 水溶液 (0.19ml), 和水 (0.57ml), 并进一步将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤,在减压下浓缩至干,在 HV 下进行额外的干燥,得到 (2-甲基苯并 [d] 噻唑-6-基) 甲醇,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.45\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:180.16g/mol。

[0203] 将(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲醇(300mg;1.67mmol)在无水THF(15ml)中的溶液,用 MnO_2 (2.269g;26.11mmol)进行处理,并将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌6.5小时。然后将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并将所分离出的固体,用THF洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件A): $t_R=0.56\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:178.15g/mol。

[0204] 2-甲基苯并[d]噻唑-5-甲醛

[0205] 将市售2-甲基苯并[d]噻唑-5-羧酸(1.500g;7.76mmol)在无水DMF(35ml)中的溶液,用 Cs_2CO_3 (3.161g;9.70mmol)处理,并进一步将非均相混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌15分钟。然后将混合物冷却至 0°C 后,并滴加 CH_3I (1.652g;11.64mmol)溶液。将得到的混合物在 0°C 下再搅拌10分钟,然后在室温下搅拌16小时。向反应混合物中加入水和乙酸乙酯。进一步将所分离的有机层用水和盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到2-甲基苯并[d]噻唑-5-羧酸甲酯,为棕色固体。LC-MS(条件A): $t_R=0.67\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:208.16g/mol。

[0206] 将冷却至 -10°C 的 LiAlH_4 (207mg;5.47mmol)在无水THF(40ml)中的悬浮液,用2-甲基苯并[d]噻唑-5-羧酸甲酯(1.032g;4.97mmol)在无水THF(20ml)中的溶液进行处理。将混合物再在 -10°C 下搅拌20分钟。然后依次加入,水(0.20ml),15%NaOH水溶液(0.20ml),和水(0.60ml),并进一步将所得混合物在室温下搅拌1小时。过滤,在减压下浓缩至干,并在HV下进行进一步的干燥,得到(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲醇,为黄色油状物。LC-MS(条件A): $t_R=0.48\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:180.19g/mol。

[0207] 将(2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲醇(400mg;2.23mmol)在无水THF(20ml)中的溶液,用 MnO_2 (3.026g;34.81mmol)进行处理,并将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌6.5小时。然后,将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并将所分离出的固体,用THF洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到2-甲基苯并[d]噻唑-5-甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件B): $t_R=0.70\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:178.03g/mol。

[0208] 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醛

[0209] 在密封管中,将市售3-碘苯甲酸(2.000g;8.06mmol)、1H-1,2,3-三唑(1.113g;16.12mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(236mg;1.61mmol)、碳酸铯(5.362g;16.12mmol)和 CuI (76mg;0.40mmol)在无水DMF(10ml)中的混合物加热至 120°C 下进行16小时。冷却至室温后,加入水,并用AcOEt对混合物进行萃取。将所分离的水层用1M HCl水溶液酸化,并用AcOEt(3 $\times$)萃取。将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由FC(DCM/MeOH/AcOH=20/1/0.1)纯化得到两个纯的异构体:

3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(主要异构体),为灰白色固体。LC-MS(条件A): $t_R=0.57\text{min.}$;没有电离作用。

3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸(次要异构体),为无色固体。LC-MS(条件A): $t_R=0.42\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:190.05g/mol。

[0210] 冷却至 0°C 的主要异构体3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(500mg;2.64mmol)在无水THF(7ml)中的溶液,逐滴用 BH_3 .THF(1.0M在THF中;6.60ml;6.60mmol)处理,并在 0°C 下,在氮气环境下,搅拌该混合物1小时,然后在室温下搅拌1.5小时。然后,将所得反应混合物冷却至 0°C ,并且依次用MeOH(10ml)和水(10ml)处理。在减压下除去有机溶剂,

并且将所得的水层用 DCM(3×10 毫升) 萃取。将混合的有机层, 用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 (3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基) 苯基) 甲醇, 为无色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.51\text{min.}$; 没有电离作用。

[0211] 将 (3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基) 苯基) 甲醇 (425mg; 2.42mmol) 在无水 DCM(24ml) 中的溶液, 用二氧化锰 (3.165 克, 36.41mmol) 处理, 并将所得混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 1.5 小时。然后, 将得到的反应混合物用硅藻土过滤, 并将所分离出的固体, 用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干, 得到 3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基) 苯甲醛, 为浅黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; 没有电离作用。

[0212] 3-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯甲醛

[0213] 在密封管中, 将 3-碘苯甲酸 (2.000g; 8.06mmol)、1H-1, 2, 3-三唑 (1.113g; 16.12mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (236mg; 1.61mmol)、 Cs_2CO_3 (5.362g; 16.12mmol), 和 CuI (76mg; 0.40mmol) 在无水 DMF (10ml) 中的混合物加热至 120℃ 下进行 16 小时。冷却至室温后, 加入水, 并用 AcOEt 对混合物进行萃取。将所分离的水层用 1M HCl 水溶液酸化, 并用 AcOEt (3×) 萃取。将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH/AcOH=20/1/0.1) 纯化, 得到两个纯的异构体:

3-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基) 苯甲酸 (主要异构体), 为灰白色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.57\text{min.}$; 没有电离作用。

3-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯甲酸 (次要异构体), 为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.42\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.05g/mol。

[0214] 冷却至 0℃ 的次要异构体 3-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯甲酸 (210mg; 1.11mmol) 在无水 THF (3ml) 中的溶液, 逐滴用 BH_3 . THF (1.0M 在 THF 中; 2.77ml; 2.77mmol) 处理, 并在 0℃ 下, 在氮气环境下, 搅拌该混合物 1 小时, 然后在室温下搅拌 17 小时。然后, 将所得反应混合物冷却至 0℃ 后, 依次用 MeOH (10ml) 和水 (10ml) 处理。在减压下除去有机溶剂, 并将所得的水层用 DCM (3×10ml) 萃取。将混合的有机层, 用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 (3-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基) 甲醇, 为浅黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.38\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.18g/mol。

[0215] 将 (3-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基) 甲醇 (55mg; 0.31mmol) 在无水 DCM (1ml) 中的溶液, 用二氧化锰 (411mg; 4.73mmol) 处理, 并将所得混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌在 2 小时。然后, 将得到的反应混合物用硅藻土过滤, 并将所分离出的固体, 用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干, 得到 3-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯甲醛, 为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.45\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.09g/mol。

[0216] 2-(1H-吡唑-1-基) 吡啶-4-甲醛

[0217] 将市售 2-溴异烟酸甲酯 (500mg; 2.31mmol)、1H-吡唑 (157mg; 2.31mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (67mg; 0.46mmol)、 K_2CO_3 (685mg; 4.86mmol) 和 CuI (22mg; 0.11mmol) 在无水甲苯 (8ml) 中的混合物在回流下加热 16 小时。冷却至室温后, 加入水, 用 AcOEt 对混合物进行萃取。将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 2-(1H-吡唑-1-基) 异烟酸甲酯, 为灰白色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.67\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.04g/mol。

[0218] 将 2-(1H-吡唑-1-基) 异烟酸甲酯 (399mg; 1.96mmol) 在无水 EtOH (8ml) 中的溶

液,用 NaBH_4 (371mg; 9.83mmol) 处理,将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。在减压下浓缩至干后,将所得残余物用水处理,并用 DCM 萃取。然后将有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 (2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基) 甲醇,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.44\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.10g/mol。

[0219] 将 (2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基) 甲醇 (217mg; 1.23mmol) 无水 DCE (4ml) 中的溶液,用 MnO_2 (861mg; 9.91mmol) 处理,将所得混合物,在氮气环境下,在回流下搅拌 1.5 小时。所得到的反应混合物冷却至室温后,用硅藻土过滤,并将所分离出的固体,用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 C): $t_R=0.70\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 173.76g/mol。

[0220] 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲醛

[0221] 将市售 6-溴吡啶-2-甲酸甲酯 (1.000g; 4.62mmol)、1H-吡唑 (315mg; 4.62mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺 (135mg; 0.92mmol)、碳酸钾 (1.370g; 9.72mmol) 和 CuI (44mg; 0.23mmol) 在无水甲苯 (15ml) 中的混合物,在回流下加热 17 小时。冷却至室温后,加入水,用乙酸乙酯对混合物进行萃取。将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/甲醇=20/1) 纯化,得到 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.59\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.04g/mol。

[0222] 将 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯 (476mg; 2.34mmol) 在无水乙醇 (10ml) 中的溶液,用 NaBH_4 (443mg; 11.71mmol) 处理,将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 16 小时。在减压下浓缩至干后,将所得残余物用水处理,并用 DCM 萃取。然后将有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/甲醇=20/1) 纯化,得到 (6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基) 甲醇,为无色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.45\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.11g/mol。

[0223] 将 (6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基) 甲醇 (295mg; 1.68mmol) 在无水 DCE (6ml) 中的溶液,用 MnO_2 (1.174g; 13.51mmol) 处理,将所得混合物,在氮气环境下,在回流下搅拌 2 小时。冷却至室温后,将所得到的反应混合物用硅藻土过滤,并将所分离出的固体,用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲醛,为灰白色固体。LC-MS(条件 C): $t_R=0.74\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 173.88g/mol。

[0224] 2,6-二乙氧基苯甲醛

[0225] 将市售 (2,6-二乙氧基苯基) 甲醇 (500mg; 2.47mmol) 在无水氯仿 (10ml) 中的溶液,用二氧化锰 (3.342g; 34.60mmol) 处理,并将得到的混合物,在氮气环境下,加热至 50°C 进行 20 小时。冷却至室温后,将所得到的反应混合物用硅藻土过滤,将所分离出的固体,用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 2,6-二乙氧基苯甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.89\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194.99g/mol。

[0226] 6-甲氧基-3-甲基苯并[d]异噻唑-7-甲醛

[0227] 把六亚甲基四胺 (4.500g; 32.09mmol), 加入到市售 3-甲基苯并[d]异噻唑-6-醇 (1.125g; 7.54mmol) 在乙酸 (22.5ml) 中的溶液,将得到的混合物在蒸气浴中加热 6 小时。然后,将得到的混合物趁热用 6M 盐酸水溶液 (20ml) 进行处理。并继续加热 30min.。将稀释反应混合物得到的固体进行过滤,并在 MeOH 水溶液中重结晶,得到所需的 6-羟基-3-甲基苯并[d]异噻唑-7-甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.79\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 177.98g/

mol。

[0228] 将 6-羟基-3-甲基苯并[d]异噻唑-7-甲醛(437mg;2.46mmol)和 K_2CO_3 (409mg;2.96mmol) 在无水丙酮(21ml)中的混合物,用硫酸二甲酯(373mg;2.96mmol) 进行处理,将得到的混合物,在氮气环境下,加热至 60℃ 进行 1.5 小时。冷却至室温后, 将得到的反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩至干。加入 DCM 溶液,并把该混合物 用 1M NH_4OH 水溶液,水和盐水依次洗涤。将有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下 浓缩至干,得到 6-甲氧基-3-甲基苯并[d]异噻唑-7-甲醛,为橙色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.53min.$; $[M+H]^+$:192.12g/mol。

[0229] 5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醛

[0230] 将市售 5-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(4.000g;23.04mmol)和浓硫酸 (0.3ml)在无水甲醇(52ml)中的混合物,在氮气环境下回流 19 小时。减压下除去甲醇,并 加入 10%碳酸氢钠水溶液以碱化残余物。然后,将该混合物用 DCM(5×)萃取,并将混合的 有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并且在减压下浓缩至干,得到 5-氯-6-氧代-1,6-二氢吡 啶-3-羧酸甲酯,为浅黄色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.61min.$; $[M+H]^+$:187.93g/mol。

[0231] 将 5-氯-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(3.810g;20.31mmol) 在无水 MeCN(400ml)中的混合物,分批用 NaH(60%分散在矿物油中;2.193g; 54.84mmol)进行处理,并在室温下,在氮气环境下,持续搅拌 20min.。然后逐滴加入 $FSO_2CF_2CO_2H$ (6.149g;34.52mmol),并进一步将得到的非均相混合物,在氮气环境下,在室温 下搅拌 45min.。缓慢地加入水(10ml),并在减压下除去乙腈。加入水(150ml)和乙酸乙酯 (150ml)中,并将所分离出的水层进一步用乙酸乙酯萃取(3×100ml)。将混合的有机层用 无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM)纯化,得到 5-氯-6-(二氟甲氧 基)烟酸甲酯,为灰白色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81min.$;没有电离作用。

[0232] 将冷却至 -78℃ 的 5-氯-6-(二氟甲氧基)烟酸甲酯(4.080g;17.17mmol)在 无水甲苯(110ml)中的溶液,逐滴用 1M DIBAH 在甲苯中的溶液(60.30ml,60.30mmol)进行 处理,并将所得到的混合物在 -78℃ 下,在氮气环境下,进一步搅拌 5min.,然后在 0℃ 下搅 拌 3 小时。将所获得的混合物依次用水(55ml),1M NaOH 水溶液(11ml),和饱和碳酸氢钠 (100ml)水溶液进行处理。并将所分离的水层进一步用 Et_2O (2×100ml)萃取。然后,将混合 的有机层,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡 啶-3-基)甲醇,为橙色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.62min.$; $[M+H]^+$:210.25g/mol。

[0233] 将(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲醇(1.000g;4.77mmol)在无水 DCM(40ml)中的溶液,用二氧化锰(6.222g;71.57mmol)进行处理,并且将所得混合物,在氮 气环境下,在室温下搅拌 3 小时。然后将得到的反应混合物用硅藻土过滤,并将所分离出的 固体用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醛, 为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.72min.$;没有电离作用。

[0234] 4-(2-氟乙氧基)苯甲醛

[0235] 将市售 4-羟基苯甲醛(2.000g;16.40mmol)、1-氟-2-碘乙烷(2.849g; 16.40mmol)和 K_2CO_3 (4.527g;32.80mmol)在无水 DMF(30ml)中的混合物,在氮气环境下,加 热至 70℃ 进行 2.5 小时。冷却至室温后,将反应混合物用硅藻土过滤。加入 Et_2O ,并将 有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 4-(2-氟乙氧基)苯

甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): t_R =0.58min.;没有电离作用。

[0236] 3-(2-氟乙氧基)苯甲醛

[0237] 将市售 3-羟基苯甲醛 (2.000g;16.40mmol)、1-氟-2-碘乙烷 (3.849g;22.10mmol) 和 K_2CO_3 (4.527g;32.80mmol) 在无水 DMF (30ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 70℃ 进行 3 小时。冷却至室温后,将反应混合物用硅藻土垫过滤。加入 Et_2O ,并将有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 3-(2-氟乙氧基)苯甲醛,为绿色油状物。LC-MS(条件 A): t_R =0.62min.;没有电离作用。

[0238] 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲醛

[0239] 将市售 3,6-二氟-2-羟基苯甲醛 (2.450g;15.50mmol)、碘甲烷 (2.199g;15.50mmol) 和 K_2CO_3 (2.570g;18.60mmol) 在无水 DMF (50ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 80℃ 进行 4 小时。加入 Et_2O ,并将有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 A): t_R =0.62min.;没有电离作用。

[0240] 3-异丙氧基苯甲醛

[0241] 将市售 3-羟基苯甲醛 (3.000g;24.60mmol)、2-碘丙烷 (12.528g;73.70mmol)、碳酸钾 (6.790g;49.10mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.601g;4.91mmol) 在无水 DMF (60ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。加入 Et_2O ,并将有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 3-异丙氧基苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): t_R =0.76min.; $[M+H]^+$:165.24g/mol。

[0242] 2-氟-6-异丙氧基苯甲醛

[0243] 将市售 2-氟-6-羟基苯甲醛 (3.000g;21.40mmol)、2-碘丙烷 (10.919g;64.20mmol)、 K_2CO_3 (5.918g;42.80mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.395g;4.28mmol) 在无水 DMF (63ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 16 小时。加入 Et_2O ,并将有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 2-氟-6-异丙氧基苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): t_R =0.74min.; $[M+H]^+$:183.15g/mol。

[0244] 6-乙氧基-2,3-二氟苯甲醛

[0245] 将市售 2,3-二氟-6-羟基苯甲醛 (3.000g;21.40mmol)、碘乙烷 (6.679g;42.80mmol) 和 K_2CO_3 (3.551g;25.70mmol) 在无水 DMF (60ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 80℃ 进行 1.5 小时。加入 Et_2O ,并将有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 6-乙氧基-2,3-二氟苯甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件 A): t_R =0.72min.;没有电离作用。

[0246] 2-乙氧基-4-氟苯甲醛

[0247] 将市售 4-氟-2-羟基苯甲醛 (2.500g;17.80mmol)、碘乙烷 (5.566g;35.70mmol) 和 K_2CO_3 (2.959g;21.40mmol) 在无水 DMF (50ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 80℃ 进行 2 小时。加入 Et_2O ,并将有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 2-乙氧基-4-氟代苯甲醛,为黄色固体。LC-MS(条件 A): t_R =0.73min.; $[M+H]^+$:169.16g/mol。

[0248] 2-乙氧基-6-氟苯甲醛

[0249] 将市售 2-氟-6-羟基苯甲醛 (2.500g;17.80mmol)、碘乙烷 (5.566g;35.70mmol)

和 K_2CO_3 (2.959g; 21.40mmol) 在无水 DMF (50ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80℃ 进行 2 小时。加入 Et_2O , 将有机层用水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 2-乙氧基-6-氟苯甲醛, 为黄色固体。LC-MS (条件 A): $t_R=0.66min.$; $[M+H]^+$: 169.14g/mol。

[0250] 2-氯-6-乙氧基苯甲醛

[0251] 将市售 2-氯-6-羟基苯甲醛 (2.000g; 12.80mmol)、碘乙烷 (3.985g; 25.50mmol) 和 K_2CO_3 (2.119g; 15.30mmol) 在无水 DMF (35ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80℃ 进行 1 小时。加入 Et_2O , 并将有机层用水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 2-氯-6-乙氧基苯甲醛, 为黄色固体。LC-MS (条件 A): $t_R=0.75min.$; $[M+H]^+$: 185.39g/mol。

[0252] 2-乙氧基-3-氟苯甲醛

[0253] 将市售 3-氟-2-羟基苯甲醛 (5.000g; 35.70mmol)、碘乙烷 (11.131g; 71.40mmol) 和 K_2CO_3 (5.918g; 42.80mmol) 在无水 DMF (100ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80℃ 进行 3 小时。加入 Et_2O , 并将有机层用水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 2-乙氧基-3-氟代苯甲醛, 为黄色油状物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.74min.$; 没有电离作用。

[0254] 2-乙氧基-4,6-二氟苯甲醛

[0255] 将市售 3,5-二氟苯酚 (3.000g; 23.10mmol)、无水氯化镁 $MgCl_2$ (6.587g; 69.20mmol) 和 NEt_3 (8.04ml; 57.70mmol) 在无水 MeCN (100ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 20min。然后加入多聚甲醛 (3.459g; 115.00mmol), 并将得到的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80℃ 进行 1.5 小时。冷却至室温后, 加入 1N 盐酸水溶液 (80ml), 且将水层用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 2,4-二氟-6-羟基苯甲醛, 为黄色油状物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.67min.$; 没有电离作用。

[0256] 将 2,4-二氟-6-羟基苯甲醛 (4.340g; 27.50mmol)、碘乙烷 (8.562g; 54.90mmol) 和 K_2CO_3 (4.553g; 32.90mmol) 在无水 DMF (75ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80℃ 进行 45min。加入 Et_2O 和水, 并将有机层进一步用盐水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 2-乙氧基-4,6-二氟苯甲醛, 为橙色固体。LC-MS (条件 A): $t_R=0.70min.$; $[M+H]^+$: 187.39g/mol。

[0257] 3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛

[0258] 将市售 3-羟基苯甲醛 (2.000g; 16.40mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (4.561g; 19.70mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.004g; 24.60mmol) 在无水 DMF (30ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 1 小时。加入水和 AcOEt, 并将有机层用水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛, 为无色油状物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.75min.$; 没有电离作用。

[0259] 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛

[0260] 将市售 4-羟基苯甲醛 (2.000g; 16.40mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (4.561g; 19.70mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.004g; 24.60mmol) 在无水 DMF (30ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 1 小时。加入水和 AcOEt, 并将有机层用水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过

滤,并在减压下浓缩至干,得到 4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) 苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.72\text{min.}$;没有电离作用。

[0261] 3-(2, 2- 二氟乙氧基) 苯甲醛

[0262] 将市售 3- 羟基苯甲醛 (2.000g ;16.40mmol)、2, 2- 二氟乙基三氟甲磺酸酯 (3.506g ;16.40mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.004g;24.60mmol) 在无水 DMF (30ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。加入水和 AcOEt,并将有机层用水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 3-(2, 2- 二氟乙氧基) 苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.67\text{min.}$;没有电离作用。

[0263] 4-(2, 2- 二氟乙氧基) 苯甲醛

[0264] 将市售 4- 羟基苯甲醛 (2.000g ;16.40mmol)、2, 2- 二氟乙基三氟甲磺酸酯 (3.506g ;16.40mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.004g;24.60mmol) 在无水 DMF (30ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 18 小时。加入水和 AcOEt,并将有机层用水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 4-(2, 2- 二氟乙氧基) 苯甲醛,为橙色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$;没有电离作用。

[0265] 3- 氯 -2, 6- 二甲氧基苯甲醛

[0266] 将市售 2, 6- 二甲氧基苯甲醛 (3.000g ;18.10mmol) 在 DCM(12ml) 中的溶液,逐滴用二氯亚砷 SO_2Cl_2 (2.437g;18.10mmol) 在 DCM(9ml) 中的溶液进行处理,并将得到的混合物,在氮气环境下,加热至 50°C 进行 30min.。冷却至室温后,加入水,并将分离出的水层进一步用 DCM 萃取。将混合的有机层,用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=3/1) 纯化,得到 3- 氯 -2, 6- 二甲氧基苯甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.67\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:201.03g/mol。

[0267] 3- 氟 -2, 6- 二甲氧基苯甲醛

[0268] 将市售 2, 6- 二甲氧基苯甲醛 (3.500g ;21.10mmol) 添加到氟试剂(Selectfluor) (8.208g ;23.20mmol) 在 MeCN(35ml) 中的悬浮液中,并将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 16 小时。加入水和 Et_2O ,并将水层进一步用 Et_2O 萃取。将混合的有机层,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=4/1) 纯化,得到 3- 氟 -2, 6- 二甲氧基苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.60\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:185.10g/mol。

[0269] 2- 甲氧基 -6- 甲基苯甲醛

[0270] 将市售 1- 甲氧基 -2, 3- 二甲苯 (10.000g ;73.40mmol)、五水硫酸铜 (II) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (18.334g;73.40mmol), 过硫酸钾 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (59.547g;220.00mmol) 在 MeCN(250ml) 和水 (250ml) 中的混合物,在回流下,在氮气环境下,加热 30min.。冷却至室温后,加入 DCM,并将水层进一步用 DCM 萃取。将混合的有机层,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=9/1) 纯化,得到 2- 甲氧基 -6- 甲基苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.70\text{min.}$;没有电离作用。

[0271] 二苯并 [b, d] 噻吩 -2- 甲醛

[0272] 冷却至 0°C 的市售 2- 溴二苯并 [b, d] 噻吩 (500mg ;1.90mmol) 在无水 Et_2O (5ml) 中的悬浮液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M n-BuLi 在己烷中的溶液 (1.26ml, 2.01mmol) 进行处理。将所得悬浮液进一步在 0°C 下搅拌 30min.。然后,加入无水 DMF (0.156ml;2.03mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 20min.。依次加入饱和 NH_4Cl 水溶液和 Et_2O ,将水层进一

步用 Et_2O 萃取。将混合的有机层用水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM) 纯化,得到二苯并 [b, d] 噻吩 -2- 甲醛,为灰白色固体。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.87\text{min.}$; 没有电离作用。

[0273] 6- 甲氧基 -2, 3- 二氢苯并 [b] [1, 4] 二噁烯 -5- 甲醛

[0274] 将 2, 3- 二 氢 苯 并 [b] [1, 4] 二 噁 烯 -6- 醇 (2.600g; 17.10mmol) 和 K_2CO_3 (2.598g; 18.80mmol) 在无水丙酮 (40ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 1 小时。然后加入碘代甲烷 (13.340g; 94.00mmol), 并将所得混合物在回流下,在氮气环境下,加热 2 小时。冷却至室温后,将反应混合物用硅藻土垫过滤,并将滤液在减压下浓缩至干。加入 Et_2O 和水,并将有机层进一步用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 6- 甲氧基 -2, 3- 二氢苯并 [b] [1, 4] 二噁烯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.65\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 167.11g/mol。

[0275] 将冷却至 -20°C 的 6- 甲氧基 -2, 3- 二氢苯并 [b] [1, 4] 二噁烯 (2.119g; 12.80mmol) 和 N1, N1, N2, N2- 四 甲 基 乙 烷 -1, 2- 二 胺 (2.28ml, 15.30mmol) 在无水 THF (100ml) 中的混合物,在氮气环境下,逐滴用 1.6M n-BuLi (8.00ml, 12.80mmol) 在己烷中的溶液进行处理。将所得混合物再在 -20°C 下搅拌 1 小时。然后加入无水 DMF (5.0ml, 64.57mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 20min.。依次加入饱和 NH_4Cl 水溶液和 Et_2O , 并将水层进一步用 Et_2O 萃取。将混合的有机层用水洗涤,无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=1/1) 纯化,得到 6- 甲氧基 -2, 3- 二氢苯并 [b] [1, 4] 二噁烯 -5- 甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.52\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 195.19g/mol。

[0276] 5- 甲氧基苯并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烯 -4- 甲醛

[0277] 将 苯 并 [d] [1, 3] 二 氧 杂 环 戊 烯 -5- 醇 (5.000g; 36.20mmol), 和 K_2CO_3 (5.503g; 39.80mmol) 在无水丙酮 (100ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 1 小时,然后加入碘代甲烷 (28.258g; 199.00mmol), 并将所得混合物,在氮气环境下,在回流下加热 20 小时。冷却至室温后,将反应混合物用硅藻土垫过滤,并将滤液在减压下浓缩至干。加入 Et_2O 和水,并将有机层进一步用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 5- 甲氧基苯并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.66\text{min.}$; 没有电离作用。

[0278] 将冷却至 -20°C 的 5- 甲氧基苯并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烯 (4.560g; 30.00mmol) 和 N1, N1, N2, N2- 四 甲 基 乙 烷 -1, 2- 二 胺 (5.36ml; 36.00mmol) 在无水 THF (300ml) 中的混合物,在氮气环境下,逐滴用 1.6M n-BuLi 在己烷中的溶液 (18.75ml; 30.00mmol) 进行处理。将所得混合物在 -20°C 下再搅拌 1 小时。然后加入无水 DMF (12.0ml; 154.98mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 20min.。依次加入饱和 NH_4Cl 水溶液和 Et_2O , 将水层进一步用 Et_2O 萃取。将混合的有机层用水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷 /AcOEt=1/1) 纯化,得到 5- 甲氧基苯并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烯 -4- 甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.55\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 181.09g/mol。

[0279] 2- 乙氧基 -6- 甲氧基苯甲醛

[0280] 将 市 售 2- 氟 -6- 甲 氧 基 苯 甲 醛 (3.372g; 21.90mmol) 和 氢 氧 化 钠 NaOH (10.208g; 255.00mmol) 在 EtOH (525ml) 中的混合物,加热至 55°C 1 进行小时。冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。加入水和 DCM。并将水层进一步用 DCM 萃取。将混合

的有机层,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 2-乙氧基-6-甲氧基苯甲醛,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:181.13g/mol。

[0281] 3-(4-氯噻唑-2-基)苯甲醛

[0282] 将市售 2,4-二氯噻唑(800mg;5.19mmol)、(3-甲酰基苯基)硼酸(833mg;5.56mmol)、磷酸钾 K_3PO_4 (3.308g;15.60mmol)、Xantphos(75mg;0.13mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (29mg;0.13mmol)在无水 THF(26ml)中的混合物,在氮气环境下,加热至 60°C 进行 3 小时。冷却至室温后,将混合物用硅藻土过滤,并将所分离出的固体用 DCM 洗涤。在减压下浓缩至干,随后由 FC(DCM)纯化,得到 3-(4-氯噻唑-2-基)苯甲醛,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:224.03g/mol。

[0283] 2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛

[0284] 将市售 2-溴异烟酸甲酯(2.750g;12.70mmol)、4-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)噻唑(4.942g;12.70mmol)、碘化亚铜 CuI (242mg;1.27mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.471g;1.27mmol)在无水 DMF(55ml)中的混合物,在氮气环境下,加热至 90°C 进行 18 小时。冷却至室温后,将反应混合物用硅藻土垫过滤,并将分离出的固体用 AcOEt 洗涤。将有机层用水和盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=7/3)纯化,得到 2-(4-甲基噻唑-2-基)异烟酸甲酯,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.74\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:234.94g/mol。

[0285] 将 2-(4-甲基噻唑-2-基)异烟酸甲酯(2.400g;10.20mmol)在无水 MeOH(50ml)中的溶液,用 NaBH_4 (775mg;20.50mmol)进行处理,将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。在减压下浓缩至干后,将所得残余物用水处理,并用 DCM 萃取。然后将有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到 (2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲醇,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.47\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:207.05g/mol。

[0286] 将 (2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲醇(750mg;3.64mmol)在无水 DCE(40ml)中的溶液,用 MnO_2 (1.581g;18.20mmol)处理,将得到的混合物,在氮气环境下,在回流下加热 1.5 小时。冷却至室温后,所得到的反应混合物用硅藻土过滤,并将分离出的固体用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干,得到 2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛,为灰白色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.64\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:205.04g/mol。

[0287] 2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛

[0288] 市售 2-溴异烟酸甲酯(2.750g;12.70mmol)、5-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)噻唑(4.942g;12.70mmol)、碘化亚铜 CuI (242mg;1.27mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.471g;1.27mmol)在无水 DMF(55ml)中的混合物,在氮气环境下,加热至 90°C 进行 18 小时。冷却至室温后,将反应混合物用硅藻土垫过滤,并将分离出的固体用 AcOEt 洗涤。将有机层用水和盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=7/3)纯化,得到 2-(5-甲基噻唑-2-基)异烟酸甲酯,为橙色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.74\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:235.10g/mol。

[0289] 将 2-(5-甲基噻唑-2-基)异烟酸甲酯(2.390g;10.20mmol)在无水 MeOH(50ml)中的溶液,用 NaBH_4 (772mg;20.40mmol)处理,并将所得混合物在室温下,在氮气环境下,搅拌 24h.,在减压下浓缩至干后,将所得残余物用水处理,并用 DCM 萃取。然后

将有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 (2-(5-甲基噻唑-2-基) 吡啶-4-基) 甲醇, 为灰白色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.48\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 207.05g/mol。

[0290] 将 (2-(5-甲基噻唑-2-基) 吡啶-4-基) 甲醇 (1.910g; 9.26mmol) 在无水 DCE(80ml) 中的溶液, 用 MnO_2 (4.025g; 46.30mmol) 处理, 将得到的混合物, 在氮气环境下, 在回流下加热 1.5 小时。冷却至室温后, 所得到的反应混合物用硅藻土过滤, 并将分离出的固体用 DCM 洗涤。将滤液在减压下浓缩至干, 得到 2-(5-甲基噻唑-2-基) 吡啶-4-甲醛, 为灰白色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205.35g/mol。

[0291] A.2 亲电子试剂 $\text{R}^1\text{CH}(\text{X})\text{R}^3$ (X 代表氯或溴) 的制备

[0292] 5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基) 吡啶

[0293] 将市售 6-羟基烟酸甲酯 (3.000g; 19.59mmol) 在无水 MeCN(320ml) 的混合物, 用 NaH(60% 分散在矿物油中; 2.115g; 52.89mmol) 分批处理, 并在氮气环境下, 在室温下搅拌 20min.。然后, 滴加 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ (5.931g; 33.30mmol), 并将得到的非均相混合物进一步在氮气环境下, 在室温下搅拌 30min.。缓慢地加入水 (10ml), 并在减压下除去乙腈。加入水 (150ml) 和 AcOEt (150ml), 并将分离出的水层进一步用 AcOEt (2×100ml) 萃取。将混合的有机层用盐水 (100ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM) 纯化, 得到 6-(二氟甲氧基) 烟酸甲酯, 为米黄色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.93\text{min.}$; 没有电离作用。

[0294] 将冷却至 -78° 的 6-(二氟甲氧基) 烟酸甲酯 (4.700g; 23.13mmol) 在无水甲苯 (130ml) 中的溶液, 逐滴用 1M DIBALH 在甲苯中的溶液 (69.40ml, 69.40mmol) 处理, 将所得到的混合物, 在氮气环境下, 在 -78°C 下再搅拌 5min, 然后, 在 0°C 下搅拌 1.5 小时。然后将得到的混合物依次用水 (55ml), 1M NaOH 水溶液 (12ml) 和饱和碳酸氢钠 (100ml) 水溶液处理。将所分离的水层进一步用 Et_2O (2×100ml) 萃取。然后, 将混合的有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压下浓缩至干, 得到 (6-(二氟甲氧基) 吡啶-3-基) 甲醇, 为黄色油状物 (3.758g; 93%)。LC-MS(条件 D): $t_R=0.71\text{min.}$; 没有电离作用。

[0295] 将 (6-(二氟甲氧基) 吡啶-3-基) 甲醇 (246mg; 1.41mmol) 在无水 DCM(10ml) 中的溶液, 在室温下用 CBr_4 (467mg; 1.41mmol) 和三苯基膦 (369mg; 1.41mmol) 进行处理。将所得的混合物进一步, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 15 小时。在减压下浓缩至干, 随后由 FC(DCM) 纯化, 得到 5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基) 吡啶, 为橙色油状物, 其直接用于下一步反应。

[0296] 4-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基) 吡啶

[0297] 将市售 2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸甲酯 (4.000g; 26.12mmol) 在无水 MeCN(300ml) 中的混合物, 分批用 NaH(60% 在矿物油中分散; 2.821g; 70.52mmol) 处理, 并在氮气环境下, 在室温下继续搅拌 30min.。然后, 滴加 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ (7.908g; 44.40mmol), 并将所得到的非均相混合物进一步, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 30min.。缓慢地加入水 (15ml), 并在减压下除去乙腈。加入水 (150ml) 和 AcOEt (150ml), 并将分离出的水层进一步用 AcOEt (2×100ml) 萃取。将混合的有机层用盐水 (200ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM) 纯化, 得到 2-(二氟甲氧基) 异烟酸甲酯, 为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.72\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.30g/mol。

[0298] 将冷却至 -78°C 的 2-(二氟甲氧基)异烟酸甲酯 (2.690g; 13.24mmol) 在无水甲苯 (60ml) 中的溶液, 逐滴用 1M DIBAH 在甲苯中的溶液 (40.00ml, 40.00mmol) 进行处理, 并将所得到的混合物, 在氮气环境下, 在 -78°C 下再持续搅拌 5min., 然后在 0°C 下搅拌 1.5 小时。将所得的混合物依次用水 (55ml)、1M NaOH 水溶液 (12ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100ml) 处理。将所分离的水层进一步用 Et_2O (2x100ml) 萃取。然后, 将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基) 甲醇, 为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.49\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^{+}:176.37\text{g/mol}$ 。

[0299] 将 2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基) 甲醇 (250mg; 1.42mmol) 在无水 DCM (12ml) 中的溶液, 在室温下用 CBr_4 (473mg; 1.42mmol) 和 PPh_3 (374mg; 1.42mmol) 进行处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 1 小时。在减压下浓度至干, 并随后由 FC (DCM) 纯化, 得到 4-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶, 为黄色油状物, 其可直接用于下一步反应。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.78\text{min.}$

[0300] 2-(溴甲基)-6-(二氟甲氧基)吡啶

[0301] 将市售 6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-羧酸 (4.000g; 28.75mmol) 和浓硫酸 (3.5ml) 在无水 MeOH (65ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 回流 22 小时。减压下除去 MeOH, 并将残余物用 10% 碳酸氢钠水溶液碱化。然后, 将该混合物用 DCM (3x) 萃取, 并将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-羧酸甲酯, 为米黄色固体。LC-MS(条件 D): $t_{\text{R}}=0.54\text{min.}$; 没有电离作用。

[0302] 6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (3.074g; 20.07mmol) 在无水 MeCN (310ml) 中的混合物, 分批用 NaH (60% 分散于矿物油中; 2.167g; 54.19mmol) 进行处理, 并在氮气环境下, 在室温下持续搅拌 30min.。然后滴加 $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ (6.077g; 34.12mmol), 并将得到的非均相混合物在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 30min.。缓慢地加入水 (25ml), 并在减压下除去 MeCN。加入水 (150ml) 和 AcOEt (150ml), 并将所分离出的水层进一步用 AcOEt (2x100ml) 萃取。将混合的有机层用盐水 (100ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM) 纯化, 得到 6-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯, 为黄色固体。LC-MS(条件 D): $t_{\text{R}}=0.89\text{min.}$; 没有电离作用。

[0303] 将冷却至 -78°C 的 6-(二氟甲氧基)吡啶-2-甲酸甲酯 (4.310g; 21.21mmol) 在无水甲苯 (120ml) 中的溶液, 逐滴用 1M DIBAH 在甲苯中的溶液 (63.60ml, 63.60mmol) 进行处理, 并将所得到的混合物, 在氮气环境下, 在 -78°C 下再持续搅拌 5min., 然后在 0°C 下搅拌 1.5 小时。将所获得的混合物依次用水 (55ml)、1M 的 NaOH 水溶液 (12ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100ml) 处理。将所分离的水层进一步用 Et_2O (2x100ml) 萃取。将混合的有机层, 然后用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基) 甲醇, 为黄色油状物 (3.310g; 89%)。LC-MS(条件 D): $t_{\text{R}}=0.76\text{min.}$; 没有电离作用。

[0304] 将 6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基) 甲醇 (250mg; 1.42mmol) 在无水 DCM (12ml) 中的溶液, 在室温下用 CBr_4 (473mg; 1.42mmol) 和 PPh_3 (374mg; 1.42mmol) 进行处理。将得到的混合物进一步在氮气环境下, 在室温下搅拌 1 小时。在减压下浓缩至干, 并随后由 FC (DCM) 纯化, 得到 2-(溴甲基)-6-(二氟甲氧基)吡啶, 为黄色油状物, 其可直接用于下一步反应。LC-MS(条件 D): $t_{\text{R}}=0.95\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^{+}:237.82\text{g/mol}$ 。

[0305] 2-(溴甲基)-4-(二氟甲氧基)吡啶

[0306] 市售 4-羟基吡啶-2-甲酸 (3.000g; 21.56mmol) 和浓硫酸 (0.6ml) 在无水 MeOH (40ml) 中的混合物, 在氮气环境下回流 22 小时。在减压下除去 MeOH, 并将残余物用 10% 碳酸氢钠水溶液碱化。然后将该混合物用 DCM (3×) 萃取, 并将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 4-羟基吡啶-2-甲酸甲酯, 为米黄色固体。LC-MS (条件 A): $t_R=0.18\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 154.11g/mol。

[0307] 将 4-羟基吡啶-2-甲酸甲酯 (2.000g; 13.06mmol)、市售氯氟乙酸钠 (2.986g; 19.59mmol) 和 K_2CO_3 (1.805g; 13.06mmol) 在无水 DMF (40ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热到 90°C 进行 24h。加入 AcOEt (100ml), 并将混合物用硅藻土垫过滤。缓慢加入水, 并将所分离出的水层进一步用 AcOEt 萃取 (3×)。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (庚烷 / AcOEt=1/1) 纯化, 得到 4-(二氟甲氧基) 吡啶-2-甲酸甲酯, 为黄色油状物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.52\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.34g/mol。

[0308] 将冷却至 -78°C 的 4-(二氟甲氧基) 吡啶-2-甲酸甲酯 (600mg; 2.95mmol) 在无水甲苯 (12ml) 中的溶液, 逐滴用 1M DIBALH 在甲苯中的溶液 (8.90ml, 8.90mmol) 进行处理, 并将所得到的混合物, 在氮气环境下, 在 -78°C 下再持续搅拌 5min., 然后在 0°C 下搅拌 3h。将所得到的混合物依次用水 (50ml), 1M 的 NaOH 水溶液 (10ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100ml) 处理。将所分离的水层进一步用 Et_2O (2×100ml) 萃取。然后, 将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (庚烷 / AcOEt=1/1) 纯化, 得到 4-(二氟甲氧基) 吡啶-2-基) 甲醇, 为黄色固体。LC-MS (条件 A): $t_R=0.20\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.17g/mol。

[0309] 将 4-(二氟甲氧基) 吡啶-2-基) 甲醇 (250mg; 1.42mmol) 在无水 DCM (12ml) 中的溶液, 在室温下用 CBr_4 (473mg; 1.42mmol) 和 PPh_3 (374mg; 1.42mmol) 进行处理。将得到的混合物在氮气环境下, 在室温下, 进一步搅拌 1 小时。在减压下浓缩至干, 随后由 FC (DCM) 纯化, 得到 2-(溴甲基)-4-(二氟甲氧基) 吡啶, 为黄色油状物, 其可直接用于下一步反应。LC-MS (条件 A): $t_R=0.56\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.92g/mol。

[0310] 1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲氧基) 苯

[0311] 将冷却至 0°C 的 4-(三氟甲氧基) 苯甲醛 (3.000g; 15.78mmol) 在无水 THF (50ml) 中的溶液, 逐滴用甲基溴化镁 (3M 在 Et_2O 中; 6.30ml; 18.90mmol) 中的溶液进行处理, 并将所得到的混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 4 小时。将得到的反应混合物冷却至 0°C , 并滴加饱和 NH_4Cl 水溶液 (30ml)。将所分离的水层进一步用 AcOEt (3×20ml) 萃取, 并将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM/MeOH=40/1) 纯化, 得到 1-(4-(三氟甲氧基) 苯基) 乙醇, 为无色油状物。LC-MS (条件 D): $t_R=0.88\text{min.}$; 没有电离作用。

[0312] 将 1-(4-(三氟甲氧基) 苯基) 乙醇 (150mg; 0.72mmol) 在无水 DCM (5ml) 中的溶液, 用 CBr_4 (241mg; 0.72mmol) 和 PPh_3 (190mg; 0.72mmol) 进行处理。将得到的混合物进一步, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 16 小时。在减压下浓缩至干, 随后由 FC (DCM) 纯化, 得到 1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲氧基) 苯, 为无色油状物, 其可直接用于下一步反应。

[0313] 1-(1-溴丙基)-4-(三氟甲氧基) 苯

[0314] 将冷却至 0°C 的 4-(三氟甲氧基) 苯甲醛 (5.000g; 26.29mmol) 在无水 THF (50ml) 中的溶液, 逐滴用乙基溴化镁 (3M 在 Et_2O 中; 10.50ml; 31.50mmol) 溶液进行处

理,并将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。将得到的反应混合物冷却至 0℃,并滴加饱和 NH_4Cl 水溶液 (30ml)。将所分离的水层进一步用 AcOEt ($3 \times 20\text{ml}$) 萃取,并将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 $\text{FC}(\text{DCM}/\text{MeOH}=60/1)$ 纯化,得到 1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1-丙醇,为无色油状物。 LC-MS (条件 A): $t_{\text{R}}=0.79\text{min.}$;没有电离作用。

[0315] 将 1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1-丙醇 (300mg;1.36mmol) 在无水 DCM (10ml) 中的溶液,在室温下用 CBr_4 (451mg;1.36mmol) 和 PPh_3 (357mg;1.36mmol) 进行处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 17 小时。在减压下浓缩至干,并随后由 $\text{FC}(\text{DCM})$ 纯化,得到 1-(1-溴丙基)-4-(三氟甲氧基)苯,为浅黄色油状物,其可直接用于下一步反应。 LC-MS (条件 A): $t_{\text{R}}=1.01\text{min.}$;没有电离作用。

[0316] 2-(溴甲基)苯并 [b] 噻吩

[0317] 将市售苯并 [b] 噻吩 -2-基甲醇 (123mg;0.73mmol) 在无水 DCM (5ml) 中的溶液,在室温下用 CBr_4 (242mg;0.73mmol) 和 PPh_3 (191mg;0.73mmol) 进行处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 17 小时。在减压下浓缩至干,并随后由 $\text{FC}(\text{DCM})$ 纯化,得到 2-(溴甲基)苯并 [b] 噻吩,为黄色 / 橙色油状物,其可直接用于下一步反应。

[0318] 2-(溴甲基)苯并呋喃

[0319] 将冷却至 0℃ 的市售苯并呋喃 -2-基甲醇 (1.000g;6.84mmol) 在无水甲醇 (37ml) 中的溶液,分批用 NaBH_4 (1.294g;34.21mmol) 处理,并将所得混合物,在氮气环境下,在 0℃ 下搅拌 1 小时 45。在减压下浓缩至干后,将所得残余物用水 (30ml) 处理,并用 DCM ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩至干,并将残余物再在 HV 下干燥,得到苯并呋喃 -2-基甲醇,为浅黄色油状物。 LC-MS (条件 D): $t_{\text{R}}=0.78\text{min.}$;没有电离作用。

[0320] 将苯并呋喃 -2-基甲醇 (120mg;0.81mmol) 在无水 DCM (5ml) 中的溶液,在室温下用 CBr_4 (268mg;0.81mmol) 和 PPh_3 (212mg;0.81mmol) 处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 17 小时。在减压下浓缩至干,并随后由 $\text{FC}(\text{DCM})$ 纯化,得到 2-(溴甲基)苯并呋喃,为黄色油状物 (128mg;75%),其可直接用于下一步反应。

[0321] 5-(溴甲基)-2,2-二氟苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烯

[0322] 将冷却至 0℃ 的市售 2,2-二氟苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烯 -5-基甲醇 (1.500g;8.06mmol) 在无水 MeOH (60ml) 中的溶液,分批用 NaBH_4 (1.524g;40.29mmol) 处理,并将得到的混合物,在氮气环境下,在 0℃ 下搅拌 1 小时。在减压下浓缩至干后,将所得残余物用水 (30ml) 处理,并用 DCM ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩至干,并将残余物再在 HV 下干燥,得到 (2,2-二氟苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烯 -5-基) 甲醇,为无色油状物。 LC-MS (条件 D): $t_{\text{R}}=0.85\text{min.}$;没有电离作用。

[0323] 将 (2,2-二氟苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烯 -5-基) 甲醇 (120mg;0.63mmol) 在无水 DCM (5ml) 中的溶液,在室温下用 CBr_4 (211mg;0.63mmol) 和 PPh_3 (167mg;0.63mmol) 处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 17 小时。在减压下浓缩至干,随后由 $\text{FC}(\text{DCM})$ 纯化,得到 5-(溴甲基)-2,2-二氟苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烯,为浅黄色油状物,其可直接用于下一步反应。

[0324] 5-(溴甲基)-2-苯氧基吡啶

[0325] 将市售 (6- 苯氧基吡啶 -3- 基) 甲醇 (150mg ;0.74mmol) 在无水 DCM(6ml) 中的溶液,在室温下用 CBr_4 (247mg ;0.74mmol) 和 PPh_3 (195mg ;0.74mmol) 进行处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 15 小时。在减压下浓缩至干,随后由 FC(DCM) 纯化,得到 5-(溴甲基)-2- 苯氧基吡啶,为浅黄色油状物,其可直接用于下一步反应。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:263.98g/mol。

[0326] 1-(溴甲基)-4-(2- 氟乙氧基) 苯

[0327] 将市售 4- 羟基苯甲酸乙酯 (2.500g ;15.04mmol)、 K_2CO_3 (4.158g ;30.08mmol) 和 1- 氟 -2- 碘乙烷 (2.617g ;15.04mmol) 在无水 DMF(30ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 70°C 进行 2.5 小时。冷却到室温后,加入 Et_2O (100ml) 和水 (50ml)。将分离出的有机层进一步用水 ($2\times 50\text{ml}$) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩至干,并将残留物进一步在 HV 下干燥,得到 4-(2- 氟乙氧基) 苯甲酸乙酯,为无色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.96\text{min.}$;没有电离作用。

[0328] 将冷却至 -78°C 的 4-(2- 氟乙氧基) 苯甲酸乙酯 (3.062g ;14.42mmol) 在无水甲苯 (100ml) 中的溶液,逐滴用 1M DIBAH 在甲苯中的溶液 (43.00ml,43.00mmol) 处理,并且将所得到的混合物,在氮气环境下, -78°C 下再搅拌 5min.,在 0°C 下搅拌 1 小时,接着在室温下搅拌 17 小时。将所获得的混合物冷却至 0°C 后,依次用水 (5ml)、1M NaOH 水溶液 (10ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 处理。将分离的水层进一步用 Et_2O ($3\times 50\text{ml}$) 萃取。然后,将混合的有机层,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 (4-(2- 氟乙氧基) 苯基) 甲醇,为浅黄色油状物。LC-MS(条件 F): $t_R=0.47\text{min.}$;没有电离作用。

[0329] 将 (4-(2- 氟乙氧基) 苯基) 甲醇 (117mg ;0.68mmol) 在无水 DCM(5ml) 中的溶液,在室温下用 CBr_4 (228mg ;0.68mmol) 和 PPh_3 (180mg ;0.68mmol) 处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 1 小时。在减压下浓缩至干,并随后由 FC(DCM) 纯化,得到 1-(溴甲基)-4-(2- 氟乙氧基) 苯,为浅黄色油状物,其可直接用于下一步反应。

[0330] 2-(氯甲基)-6- 甲氧基萘

[0331] 将市售 6- 甲氧基 -2- 萘甲醛 (200mg ;1.07mmol) 在 MeOH(5ml) 中的溶液,在室温下分批用 NaBH_4 (50mg ;1.31mmol) 处理,并将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下再搅拌 1 小时。加入 2M 的 HCl 水溶液,并在减压下除去有机溶剂。加入 AcOEt 和水,并将分离的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 (6- 甲氧基萘 -2- 基) 甲醇,为无色固体。LC-MS(条件 E): $t_R=0.55\text{min.}$;没有电离作用。

[0332] 将冷却至 0°C 的 (6- 甲氧基萘 -2- 基) 甲醇 (90mg ;0.48mmol) 在无水 DCM(2ml) 中的溶液,逐滴用 SOCl_2 (89mg ;0.75mmol) 处理,并将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 17 小时。在减压下除去挥发物,并将固体残余物用 Et_2O 研磨。过滤后得到 2-(氯甲基)-6- 甲氧基萘,其可直接用于下一步反应。LC-MS(条件 E): $t_R=0.75\text{min.}$;没有电离作用。

[0333] A.3 合成砌块的制备

[0334] A.3.1 亚胺的制备

[0335] 5-((叔丁基亚磺酰基) 亚氨基) 戊酸甲酯

[0336] 将市售 5- 己烯酸甲酯 (5.000g ;39.01mmol) 在二噁烷 (290ml) 和水 (95ml) 中的无色溶液,依次用 2,6- 二甲基吡啶 (8.360g ;78.02mmol)、四氧化钨 (2.5wt% 在叔丁醇中,0.50ml) 溶液、和 NaIO_4 (33.375g ;156.04mmol) 进行处理。将所得的米黄色非均相反应混合

物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 16 小时。将所得乳状非均相混合物用水 (100ml) 和 DCM(500ml) 处理。分离各层,并将水层进一步用 DCM(200ml/150ml) 萃取。然后,将略带黄色的混合有机层用盐水 (200ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 5-氧代戊酸甲酯粗品,为绿色油状物,其无需进一步纯化可直接用于下一步。

[0337] 将 5-氧代戊酸甲酯 (39.01mmol) 在 DCM(80ml) 中的黄色溶液,用市售 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.728g;39.01mmol) 和无水 CuSO_4 (12.452g;78.02mmol) 进行处理。将所得灰色/浅绿色的非均相混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 90 小时。然后,将所得混合物用少量硅藻土垫过滤,并将所分离的固体进一步用 DCM 洗涤。将所得黄色滤液在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-戊酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.71\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:234.00g/mol。

[0338] 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸乙酯

[0339] 将市售 6-庚烯酸乙酯 (7.000g;44.80mmol) 在二噁烷 (330ml) 和水 (110ml) 中的无色溶液,依次用 2,6-二甲基吡啶 (9.603g;89.61mmol)、四氧化钨 (2.5wt% 在叔丁醇中,0.56ml)、和 NaIO_4 (38.335g;179.23mmol) 进行处理。将所得的米黄色非均相反应混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 13.5 小时。将所得乳状混合物用水 (100ml) 和 DCM(500ml) 处理。分离各层,将水层进一步用 DCM(200ml/150ml) 萃取。然后,将该略带黄色的混合有机层用盐水 (200ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 6-氧代己酸乙酯粗品,为暗黄色/棕色油状物,其无需进一步纯化可直接用于下一步。

[0340] 将 6-氧代己酸乙酯 (44.80mmol) 在 DCM(92ml) 中的黄色溶液,用 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5.431g;44.80mmol) 和无水 CuSO_4 (14.302g;89.61mmol) 进行处理。将所得的米黄色非均相混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 24 小时。然后,将得到的非均相混合物用少量硅藻土垫过滤,并将所分离的固体进一步用 DCM 洗涤。将得到的橙色滤液在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸乙酯,为黄色/橙色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.81\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:262.07g/mol。

[0341] 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸甲酯

[0342] 根据所述制备 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸乙酯的方法,由 6-庚烯酸甲酯制备 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸甲酯。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=0.87\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:248.17g/mol。

[0343] 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)丁酸甲酯

[0344] 将市售 4-氧代丁酸甲酯 (4.454g;38.36mmol) 在 DCM(90ml) 中的溶液,用 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.650g;38.36mmol) 和无水 CuSO_4 (12.246g;76.73mmol) 进行处理。将得到的非均相混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 12 小时。然后,将所得灰色混合物用少量硅藻土垫过滤,并将所分离出的固体进一步用 DCM 洗涤。将得到的橙色滤液在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-丁酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.56\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:220.40g/mol。

[0345] 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-甲基丁酸乙酯

[0346] 将 2-甲基-4-戊烯酸乙酯 (5.000g;35.16mmol) 在二噁烷 (260ml) 和水 (85ml) 中的无色溶液,依次用 2,6-二甲基吡啶 (7.536g;70.32mmol)、四氧化钨 (2.5wt% 在叔丁醇

中, 0.45ml)、和 NaIO_4 (30.083g; 140.65mmol) 进行处理。将所得的米黄色非均相反应混合物, 在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 20.5 小时。将得到的乳状混合物用水 (100ml) 和 DCM (500ml) 处理。分离各层, 并将水层进一步用 DCM (200ml/150ml) 萃取。然后, 将该略带黄色的混合的有机层用盐水 (200ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 2-甲基-4-氧代丁酸乙酯粗品, 为暗黄色 / 浅棕色油状物, 其无需进一步纯化可直接用于下一步。

[0347] 将 2-甲基-4-氧代丁酸乙酯 (35.16mmol) 在 DCM (72ml) 中的黄色溶液, 用 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (4.261g; 35.16mmol) 和无水 CuSO_4 (11.223g; 70.32mmol) 进行处理。将所得米黄色非均相混合物, 在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 24 小时。然后, 将得到的非均相混合物用少量硅藻土垫过滤, 并将所分离的固体进一步用 DCM 洗涤。得到的黄色滤液在减压下浓缩至干。由 FC (DCM/MeOH=25/1) 纯化, 得到 4-((叔丁基亚磺酰基) 亚氨基)-2-甲基丁酸乙酯, 为黄色油状物。LC-MS (条件 B): $t_R=0.78\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.38g/mol。

[0348] A. 3.2 非环氨基酯衍生物、非环酮酯衍生物、和内酰胺衍生物的制备

[0349] 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基) 戊酸甲酯

[0350] 将冷却至 -78°C 的市售 2-碘-1,3-二甲氧基苯 (9.930g; 37.60mmol) 在无水 THF (170ml) 中的黄色溶液, 在氮气环境下, 逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (23.5ml, 37.60mmol) 进行处理。将所得的略带黄色的溶液进一步在 -78°C 下持续搅拌 15min.。然后, 把 5-((叔丁基亚磺酰基) 亚氨基) 戊酸甲酯 (5.850g; 25.07mmol) 在无水 THF (12ml) 中的黄色溶液, 滴加到冷却的反应混合物中, 并在 -78°C 下再继续搅拌 45min.。将得到的黄色反应混合物, 依次用饱和 NH_4Cl (80ml)、 Et_2O (250ml) 和水 (75ml) 处理。然后, 将所分离的黄色有机层用盐水 (75ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM/MeOH=25/1) 纯化, 得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基) 戊酸甲酯, 为黄色油状物。LC-MS (条件 B): $t_R=0.85\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.34g/mol。

[0351] 冷却至 0°C 的 5-(2,6-二甲氧基苯基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基) 戊酸甲酯 (5.560g; 14.96mmol) 在 MeOH (115ml) 中的淡黄色溶液, 逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (7.5ml, 30.00mmol) 进行处理。将所得的黄色混合物, 在氮气环境下, 再在 0°C 下搅拌 10min., 然后在室温下搅拌 1 小时。然后, 将得到的黄色溶液在减压下浓缩至干, 并将黄色的油状残余物再在 HV 下干燥, 得到 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基) 戊酸甲酯的盐酸盐, 为黄色油状物。LC-MS (条件 B): $t_R=0.73\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.01g/mol。

[0352] 6-(2,6-二甲氧基苯基) 哌啶-2-酮

[0353] 将 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基) 戊酸甲酯的盐酸盐 (14.96mmol) 在 THF (92ml) 中的黄色溶液, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (23.5ml) 处理。将得到的非均相混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 327h。然后, 把该反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (25ml)、水 (50ml) 和 AcOEt (200ml) 处理。分离各层, 并将浅黄色水层进一步用 AcOEt (50ml) 萃取。然后, 将黄色的混合有机层, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 6-(2,6-二甲氧基苯基)-哌啶-2-酮, 为米黄色固体。LC-MS (条件 B): $t_R=0.83\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236.49g/mol。

[0354] 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基) 己酸甲酯

[0355] 将冷却至 -78°C 的 2-碘-1,3-二甲氧基苯 (6.337g; 24.00mmol) 在无水

THF(130ml) 中的黄色溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (15.0ml, 24.00mmol) 进行处理。将得到的黄色溶液在 -78°C 下再搅拌 15min.。然后向冷却的反应混合物滴加 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸乙酯 (5.018g; 19.20mmol) 在无水 THF (12ml) 中的黄色的溶液,并在 -78°C 下继续搅拌 50min.。将所得的橙色反应混合物,依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (65ml)、 Et_2O (200ml) 和水 (60ml) 处理。然后,将所分离的黄色有机层用盐水 (60ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM)/ MeOH =25/1) 纯化,得到 6-(2,6-二甲氧基苯基)-6-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)己酸乙酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 B): t_{R} =0.91min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$:400.05g/mol。

[0356] 将冷却至 0°C 的 6-(2,6-二甲氧基苯基)-6-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)己酸乙酯 (5.360g; 13.41mmol) 在 MeOH (100ml) 中的黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (6.7ml, 26.80mmol) 处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0°C 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时 50。然后,将得到的黄色溶液在减压下浓缩至干,并将黄色的油状残余物再在 HV 下干燥,得到 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯的盐酸盐,为黄色油状物。LC-MS(条件 B): t_{R} =0.62min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$:282.10g/mol。

[0357] 7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0358] 根据在下文第 B.1.1 节中描述的通用步骤 1(GP1),由 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯在皂化和内酰胺化后获得 7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮。随后由 FC(DCM/ MeOH =50/1) 纯化,得到 7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮,为米黄色固体。LC-MS(条件 A): t_{R} =0.66min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$:250.27g/mol。

[0359] 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯

[0360] 将冷却至 -78°C 的 2-碘-1,3-二甲氧基苯 (13.798g; 52.25mmol) 在无水 THF (200ml) 中的黄色溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (32.66ml, 52.25mmol) 进行处理。将所得浅黄色溶液在 -78°C 下进一步搅拌 15min.。然后,向冷却的反应混合物中滴加 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)丁酸甲酯 (7.640g; 34.83mmol) 在无水 THF (50ml) 中的黄色溶液,并且在 -78°C 下继续搅拌 45min.。将得到的黄色反应混合物,依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (20ml)、 Et_2O (250ml) 和水 (75ml) 处理。然后,将所分离的黄色有机层用盐水 (75ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/ MeOH =30/1) 纯化,得到 4-(2,6-二甲氧基苯基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)丁酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): t_{R} =0.73min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$:358.34g/mol。

[0361] 将冷却至 0°C 的 4-(2,6-二甲氧基苯基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)丁酸甲酯 (7.750g; 21.68mmol) 在 MeOH (70ml) 中的溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (10.9ml, 43.60mmol) 进行处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0°C 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩至干,并将黄色的油状残余物进一步在 HV 下干燥,得到 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯,为暗黄色/棕色油状物。LC-MS(条件 A): t_{R} =0.45min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$:254.40g/mol。

[0362] 5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0363] 根据在下文第 B.1.1 节中所述的通用步骤 1(GP1),由 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯经过皂化和内酰胺化后,得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮。随后由 FC(DCM/ MeOH =20/1) 纯化,得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮。LC-MS(条件

E): $t_R=0.50\text{min.}$; $[M+H]^+$: 222.24g/mol.

[0364] 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯

[0365] 将冷却至 -78°C 的 2-碘-1,3-二甲氧基苯 (8.553g ; 32.39mmol) 在无水 THF (175ml) 中的黄色溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 $n\text{-BuLi}$ 在己烷中的溶液 (20.25ml ; 32.40mmol) 进行处理。将所得的浅黄色溶液进一步在 -78°C 下搅拌 15min. 。然后,向冷却的反应混合物滴加 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-甲基丁酸乙酯 (6.410g ; 25.91mmol) 在无水 THF (15ml) 中的黄色溶液,并在 -78°C 继续搅拌 30min. 。将得到的黄色反应混合物,依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (80ml)、 Et_2O (250ml) 和水 (75ml) 处理。然后,将所分离的黄色有机层被用盐水 (75ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=25/1$) 纯化,得到 4-(2,6-二甲氧基苯基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-甲基丁酸乙酯,为橙色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.88\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$: 386.15g/mol ; $t_R=0.89\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$: 386.14g/mol (非对映异构体的混合物)。

[0366] 将冷却至 0°C 的 4-(2,6-二甲氧基苯基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-甲基丁酸乙酯 (9.210g ; 23.89mmol) 在 MeOH (100ml) 中的橙色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (11.95ml , 47.80mmol) 处理。将所得橙色混合物在氮气环境下,在 0°C 下进一步搅拌 10min. ,接着在室温下搅拌 3 小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩至干,并将油状残余物进一步在 HV 下干燥,得到 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯的盐酸盐,为橙色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.62\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$: 282.42g/mol ; $t_R=0.64\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$: 282.42g/mol (非对映异构体的混合物)。由于酯交换反应,还检测到少量的 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸甲酯: $t_R=0.57\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$: 268.40g/mol 。

[0367] 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[0368] 根据用于 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮的方法,由 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯制备 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮。随后由 FC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$) 纯化,得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮,为浅橙色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$: 236.43g/mol 。

[0369] 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯

[0370] 将冷却至 -78°C 的市售 3-溴-2,4-二甲氧基吡啶 (1.490g ; 6.83mmol) 在无水 THF (42ml) 中的黄色溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 $n\text{-BuLi}$ 在己烷中的溶液 (4.3ml , 6.88mmol) 进行处理。将得到的橙色溶液在 -78°C 下再搅拌 10min. 。然后,向冷却的反应混合物加入 5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)戊酸甲酯 (1.450g ; 6.21mmol) 在无水 THF (5ml) 中的黄色溶液,并在 -78°C 下继续搅拌 65min. 。将所得的橙色反应混合物,依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (22ml)、 Et_2O (75ml) 和水 (20ml) 进行处理。然后,将所分离的橙色有机层用盐水 (30ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=30/1$) 纯化,得到 5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.75\text{min.}$; $[M+H]^+$: 372.82g/mol 。

[0371] 将冷却至 0°C 的 5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯 (653mg ; 1.75mmol) 在 MeOH (14ml) 中的黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (0.90ml , 3.60mmol) 进行处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0°C 下

再搅拌 10min., 然后在室温下搅拌 1 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩至干, 并将黄色的油状残余物再在 HV 下干燥, 得到的 5-氨基-5-(2, 4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯的盐酸盐, 为米黄色固体。LC-MS(条件 B): $t_R=0.51\text{min.}$; $[M+H]^+$: 269.03g/mol。

[0372] 5-氨基-5-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯

[0373] 将冷却至 -78°C 的二异丙胺 (1.946g; 19.23mmol) 在无水 THF (85ml) 中的浅黄色溶液, 在氮气环境下中, 逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (12.0ml; 19.23mmol) 进行处理。将所得的淡黄色溶液, 再在 -78°C 下搅拌 20min.。然后滴加 3, 5-二甲氧基吡啶 (2.433g; 17.48mmol) 在无水 THF (7ml) 中的淡黄色溶液。将得到的黄色非均相混合物在 -78°C 下再搅拌 30min.。然后将 5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)戊酸甲酯 (4.080g; 17.48mmol) 在无水 THF (8ml) 中的黄色溶液加入冷却的反应混合物, 并在 -78°C 下继续搅拌 90min.。将所得的橙色反应混合物, 依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (29ml)、 Et_2O (100ml) 和水 (25ml) 处理。然后将所分离的黄色有机层用盐水 (30ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 5-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-5-(1, 1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯, 为黄色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.59\text{min.}$; $[M+H]^+$: 373.00g/mol。

[0374] 将冷却至 0°C 的 5-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-5-(1, 1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯 (780mg; 2.09mmol) 在 MeOH (16ml) 中的黄色溶液, 逐滴用 4M 的 HCl 在 1, 4-二噁烷中的溶液 (1.05ml, 4.20mmol) 处理。将所得的黄色混合物, 在氮气环境下, 在 0°C 下再搅拌 10min., 然后在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩至干, 并将黄色的油状残余物再在 HV 下干燥, 得到 5-氨基-5-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯的盐酸盐, 为米黄色固体。LC-MS(条件 B): $t_R=0.43\text{min.}$; $[M+H]^+$: 269.02g/mol。

[0375] 6-氨基-6-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)己酸甲酯

[0376] 将冷却至 -78°C 的市售 4-溴-3, 5-二甲氧基吡啶 (4.998g; 22.92mmol) 在无水 THF (90ml) 的溶液, 在氮气环境下, 逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (14.30ml, 22.88mmol) 处理。将得到的溶液进一步在 -78°C 下搅拌 10min.。然后将 6-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)己酸甲酯 (3.780g; 15.28mmol) 在无水 THF (10ml) 中的溶液加到冷却的反应混合物, 并在 -78°C 下继续搅拌 60min.。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (80ml)、 Et_2O (250ml) 和水 (75ml) 处理。然后, 将所分离的有机层用盐水 (75ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM/MeOH=25/1) 纯化, 得到 6-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-6-(1, 1-二甲基乙基亚磺酰氨基)己酸甲酯, 为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.49\text{min.}$; $[M+H]^+$: 387.11g/mol。

[0377] 将冷却至 0°C 的 6-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)-6-(1, 1-二甲基乙基亚磺酰氨基)己酸甲酯 (506mg; 1.30mmol) 在 MeOH (9ml) 中的黄色溶液, 逐滴用 4M 的 HCl 在 1, 4-二噁烷中的溶液 (0.65ml, 2.60mmol) 处理。将所得的黄色混合物, 在氮气环境下, 在 0°C 下再搅拌 10min., 然后在室温下搅拌 1 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩至干, 并将黄色的油状残余物再在 HV 下干燥, 得到 6-氨基-6-(3, 5-二甲氧基吡啶-4-基)己酸甲酯的盐酸盐, 为棕色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.36\text{min.}$; $[M+H]^+$: 284.25g/mol。

[0378] 5-氨基-5-(4, 6-二甲氧基嘧啶-5-基)戊酸甲酯

[0379] 将市售 5-溴-4, 6-二氯嘧啶 (500mg; 2.19mmol) 和氢氧化钠 NaOH (219mg;

5.48mmol) 在 MeOH(20ml) 中的溶液,在氮气环境下,在回流下加热 4 小时。冷却至室温后,将得到的反应混合物在减压下浓缩至干,得到 5-溴-4,6-二甲氧基嘧啶,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.69\text{min.}$; $[M+H]^+$:220.79g/mol。

[0380] 将冷却至 -78°C 的 5-溴-4,6-二甲氧基嘧啶(473mg;2.15mmol) 在无水 THF(5ml) 中的溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液(1.50ml, 2.40mmol) 处理。将得到的溶液进一步在 -78°C 下搅拌 10min。然后将 5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)戊酸甲酯(503mg;2.15mmol) 在无水 THF(2ml) 中的溶液,加入到冷却的反应混合物中,并在 -78°C 下继续搅拌 60min。将所得反应混合物,依次用饱和 NH_4Cl 水溶液(15ml)、 Et_2O (30ml) 和水(15ml) 处理。然后,将所分离的有机层用盐水(15ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 5-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.66\text{min.}$; $[M+H]^+$:374.06g/mol。

[0381] 将冷却至 0°C 的 5-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯(178mg;0.47mmol) 在 MeOH(4ml) 中的淡黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液(0.24ml,0.96mmol) 处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0°C 下进一步搅拌 10min.,并接着在室温下搅拌 5 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩至干,并将黄色油状残余物再在 HV 下干燥,得到 5-氨基-5-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)戊酸甲酯盐酸盐,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.41\text{min.}$; $[M+H]^+$:270.10g/mol。

[0382] 5-氨基-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)戊酸甲酯

[0383] 将冷却至 -78°C 的市售 5-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯(500mg;2.32mmol) 在无水 THF(5ml) 中的溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液处理。将得到的溶液进一步在 -78°C 下搅拌 10min。将 5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)戊酸甲酯(542mg;2.32mmol) 在无水 THF(2ml) 中的溶液,加入到冷却的反应混合物中,并在 -78°C 下搅拌 10min.,然后在 -20°C 下搅拌 2 小时。将所得的反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液(15ml)、 Et_2O (30ml) 和水(15ml) 处理。然后,将所分离的有机层用盐水(15ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化,得到 5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-戊酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+$:369.73g/mol。

[0384] 将冷却至 0°C 的 5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯(160mg;0.43mmol) 在 MeOH(2ml) 中的淡黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液(0.22ml,0.88mmol) 进行处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0°C 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩至干,并将黄色油状残余物再在 HV 下干燥,得到 5-氨基-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)戊酸甲酯的盐酸盐,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.47\text{min.}$; $[M+H]^+$:266.11g/mol。

[0385] 5-([1,1'-联苯]-2-基)-5-氨基戊酸甲酯

[0386] 将冷却至 -78°C 的市售 2-碘-1,1'-联苯(617mg;2.20mmol) 在无水 THF(5ml) 中的溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液(1.50ml,2.40mmol) 进行处理。将得到的溶液得到进一步在 -78°C 下搅拌 10min。将 5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨

基)戊酸甲酯(514mg;2.20mmol)在无水 THF(2ml)中的溶液,加入到冷却的反应混合物中,并在 -78°C 下搅拌 10min.,然后在 -20°C 下搅拌 2 小时。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液(15ml)、 Et_2O (30ml)和水(15ml)处理。然后,将所分离的有机层用盐水(15ml)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/ AcOEt =7/3)纯化,得到 5-([1,1'-联苯]-2-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.85\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:387.83g/mol。

[0387] 将冷却至 0°C 的 5-([1,1'-联苯]-2-基)-5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)戊酸甲酯(270mg;0.69mmol)在 MeOH (4ml)中的淡黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液(0.35ml,1.40mmol)进行处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0°C 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩至干,并将无色固态的残余物进一步在 HV 下干燥,得到 5-([1,1'-联苯]-2-基)-5-氨基戊酸甲酯的盐酸盐,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.57\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:284.13g/mol。

[0388] 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-氨基丁酸甲酯

[0389] 将冷却至 -78°C 的市售 2-碘-1,1'-联苯(1.916g;6.84mmol)在无水 THF(62ml)中的溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 $n\text{-BuLi}$ 在己烷中的溶液(4.27ml;6.84mmol)处理。将得到的溶液进一步在 -78°C 下搅拌 10min。将 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)丁酸甲酯(1.500g;6.84mmol)在无水 THF(8ml)中的溶液,加入到冷却的反应混合物中,并继续从 -78°C 至 0°C 搅拌 1 小时以上。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液(80ml)、 Et_2O (250ml)和水(75ml)处理。然后,将所分离的有机层用盐水(75ml)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH =25/1)纯化,得到 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)丁酸甲酯。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.85\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:374.12g/mol。

[0390] 将冷却至 0°C 的 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)丁酸甲酯(330mg;0.88mmol)在 MeOH (4ml)中的淡黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液(0.44ml,1.77mmol)处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0°C 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩至干,并将油状残余物再在 HV 下干燥,得到 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-氨基丁酸甲酯的盐酸盐。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.56\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:270.06g/mol。

[0391] 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-氨基-2-甲基丁酸乙酯

[0392] 将冷却至 -78°C 的市售 2-碘-1,1'-联苯(680mg;2.43mmol)在无水 THF(20ml)中的溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 $n\text{-BuLi}$ 在己烷中的溶液(1.52ml;2.43mmol)处理。将得到的溶液进一步在 -78°C 下搅拌 10min。将 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-甲基丁酸乙酯(600mg;2.43mmol)在无水 THF(5ml)中的溶液加入到冷却的反应混合物中,并继续从 -78°C 到 0°C 搅拌 1 小时以上。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液(80ml)、 Et_2O (250ml)和水(75ml)处理。然后,将所分离的有机层用盐水(75ml)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH =25/1)纯化,得到 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-甲基丁酸乙酯,为立体异构体的混合物。LC-MS(条件 A): $t_{\text{R}}=0.93\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:401.79g/mol 和 $t_{\text{R}}=0.94\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:401.80g/mol。

[0393] 将冷却至 0°C 的 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-甲

基丁酸乙酯 (220mg ;0.54mmol) 在 MeOH(3ml) 中的淡黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (0.27ml,1.08mmol) 进行处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在 0℃ 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩至干,并将油状残留物进一步在 HV 下干燥,得到 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-氨基-2-甲基丁酸乙酯。LC-MS(条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; $[M+H]^+$:298.22g/mol。

[0394] 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯

[0395] 将市售 2-溴-3-氟苯酚 (5.000g ;26.20mmol)、碘乙烷 (8.166g ;52.40mmol) 和 K_2CO_3 (4.342g ;31.40mmol) 在无水 DMF(100ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热到 80℃ 进行 1.5 小时。加入 Et_2O ,并将有机层用水洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 2-溴-1-乙氧基-3-氟苯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.88\text{min.}$;没有电离作用。

[0396] 将冷却至 -78℃ 的 2-溴-1-乙氧基-3-氟苯 (3.520g ;16.10mmol) 在无水 THF(60ml) 中的溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (10.05ml ;16.10mmol) 处理。将得到的溶液进一步在 -78℃ 下搅拌 5min.。然后将 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基丁酸乙酯 (2.650g ;10.70mmol) 在无水 THF(20ml) 中的溶液,滴加到冷却的反应混合物中,并在 -78℃ 下继续搅拌 30min.。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (75ml)、 Et_2O (250ml) 和水 (75ml) 处理。然后,将分离的有机层用盐水 (75ml) 洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=30/1) 纯化,得到 4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:388.35g/mol; $t_R=0.88\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:388.37g/mol (非对映异构体的混合物)。

[0397] 将冷却至 0℃ 的 4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯 (1.550g ;4.00mmol) 在 EtOH(20ml) 中的溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (2.0ml,8.00mmol) 处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在 0℃ 下进一步搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 30min.。然后,将反应混合物在减压下浓缩至干,并将油状残余物再在 HV 下干燥,得到 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯的盐酸盐。LC-MS(条件 A): $t_R=0.55\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:284.07g/mol; $t_R=0.57\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:284.07g/mol (非对映异构体的混合物)。

[0398] 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯

[0399] 将冷却至 -78℃ 的市售 2-溴-1-氟-3-甲氧基苯 (2.642g ;12.90mmol) 在无水 THF(60ml) 中的溶液,在氮气环境下,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (8.05ml,12.90mmol) 处理。将得到的溶液进一步在 -78℃ 下搅拌 5min.。然后将 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2-甲基丁酸乙酯 (2.550g ;10.30mmol) 在无水 THF(20ml) 中的溶液,滴加到冷却的反应混合物中,并在 -78℃ 下继续搅拌 45min.。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (75ml)、 Et_2O (250ml) 和水 (75ml) 处理。然后,将分离的有机层用盐水 (75ml) 洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=30/1) 纯化,得到 4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:374.02g/mol; $t_R=0.83\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:374.34g/mol (非对映异构体的混合物)。

[0400] 将冷却至 0°C 的 4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯 (1.060g; 2.84mmol) 在 EtOH(15ml) 中的溶液, 逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (1.5ml, 6.00mmol) 处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在 0°C 下进一步搅拌 10min., 然后在室温下搅拌 30min.。然后将反应混合物在减压下浓缩至干, 并将油状残余物再在 HV 下干燥, 得到 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯的盐酸盐。LC-MS(条件 A): $t_R=0.50\text{min.}$ 和 $[M+H]^+: 270.33\text{g/mol.}$

[0401] 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丁酸甲酯

[0402] 将冷却至 -78°C 的市售 3-溴-2,4-二甲氧基吡啶 (1.390g; 5.74mmol) 在无水 THF(70ml) 中的溶液, 在氮气环境下, 逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (3.60ml, 5.74mmol) 处理。将所得溶液在 -78°C 下再搅拌 15min.。然后将 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)-2-甲基丁酸乙酯 (1.290g; 5.22mmol) 在无水 THF(5ml) 中的溶液, 加入到冷却的反应混合物中, 并在 -78°C 下继续搅拌 30min.。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (35ml)、 Et_2O (75ml) 和水 (20ml) 处理。然后, 将分离的有机层用盐水 (30ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=30/1) 纯化, 得到 4-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-甲基丁酸乙酯, 为黄色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.78\text{min.}$ 和 $[M+H]^+: 386.68\text{g/mol.}$; $t_R=0.80\text{min.}$ 和 $[M+H]^+: 386.76\text{g/mol.}$ (非对映异构体的混合物)。

[0403] 将冷却至 0°C 的 4-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-4-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2-甲基丁酸乙酯 (0.709g; 1.83mmol) 在 MeOH(15ml) 中的溶液, 逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (0.92ml, 3.67mmol) 中处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在 0°C 下进一步搅拌 10min., 然后在室温下搅拌 30min.。然后将反应混合物在减压下浓缩至干, 并将油状残余物再在 HV 下干燥, 得到 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丁酸甲酯的盐酸盐。LC-MS(条件 B): $t_R=0.45\text{min.}$ 和 $[M+H]^+: 269.33\text{g/mol.}$; $t_R=0.47\text{min.}$ 和 $[M+H]^+: 269.33\text{g/mol.}$ (非对映异构体的混合物)。

[0404] 5-氨基-5-(2-甲氧基萘-1-基)戊酸甲酯

[0405] 将冷却至 -78°C 的市售 1-溴-2-甲氧基萘 (0.839g; 2.14mmol) 在无水 THF(20ml) 中的溶液, 在氮气环境下, 逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷中的溶液 (1.35ml, 2.16mmol) 处理。将得到的溶液进一步在 -78°C 下搅拌 10min.。然后将 5-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)戊酸甲酯 (0.500g; 2.14mmol) 在无水 THF(2ml) 中的溶液, 加入到冷却的反应混合物中, 并在 -78°C 下继续搅拌 30min.。将所得反应混合物依次用饱和 NH_4Cl 水溶液 (35ml)、 Et_2O (75ml) 和水 (20ml) 处理。然后, 将分离的有机层用盐水 (30ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=15/1) 纯化, 得到 5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-5-(2-甲氧基萘-1-基)戊酸甲酯, 为黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$ 和 $[M+H]^+: 391.93\text{g/mol.}$

[0406] 将冷却至 0°C 的 5-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-5-(2-甲氧基萘-1-基)戊酸甲酯 (0.268g; 0.68mmol) 在 MeOH(5ml) 中的溶液, 逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (0.35ml, 1.40mmol) 处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在 0°C 下进一步搅拌 10min., 然后在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩至干, 并将油状残余物再在 HV 下干燥, 得到 5-氨基-5-(2-甲氧基萘-1-基)戊酸甲酯的盐酸盐。LC-MS(条件

A): $t_R=0.55\text{min.}$ 和 $[M+H]^+:288.16\text{g/mol.}$

[0407] 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0408] 将市售 2-羟基-6-甲氧基苯甲醛 (1.000g; 6.57mmol)、苄基溴 (2.867g; 16.43mmol) 和 K_2CO_3 (2.960g; 21.42mmol) 在无水丙酮 (33ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 回流 5.5 小时。冷却至室温后, 在减压下除去挥发物, 并将残余物溶解于水和 AcOEt 中。将分离的水层进一步用 AcOEt (2×) 萃取, 并将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=8/2) 纯化, 得到 2-(苄氧基)-6-甲氧基苯甲醛。LC-MS(条件 E): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+:243.27\text{g/mol.}$

[0409] 然后根据第 B. 3. 1 节中所描述的通用步骤 5(GP5), 使用 2-(苄氧基)-6-甲氧基苯甲醛制备 6-(2-(苄氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮。由 FC(庚烷/AcOEt=8/2 至 1/1) 纯化后得到的 6-(2-(苄氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮, 为棕色油状物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.88\text{min.}$; $[M+H]^+:484.27\text{g/mol.}$

[0410] 将 6-(2-(苄氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (313mg; 0.64mmol) 和 10% 的 Pd(C) (300mg) 在无水 EtOH (20ml) 中的混合物, 在氢气环境下 (1 大气压), 在室温下搅拌 17 小时。用硅藻土垫过滤, 在减压下浓缩至干, 并且再在 HV 下干燥, 得到 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮, 为灰色固体。LC-MS(条件 E): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+:396.24\text{g/mol.}$

[0411] 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)哌啶-2-酮

[0412] 将 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮 (110mg; 0.46mmol) 在无水 DMF (2ml) 中的混合物, 在室温下, 用 NaH (60% 分散在矿物油中, 118mg; 2.95mmol) 和市售 1-(苄氧基)-4-(氯甲基)苯 (130mg; 0.56mmol) 处理。然后将得到的混合物, 在氮气环境下, 加热至 60°C 进行 1 小时。冷却至室温后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并将该混合物用 AcOEt 萃取 (2×)。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(AcOEt) 纯化, 得到 1-(4-(苄氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮, 为黄色油状物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+:432.24\text{g/mol.}$

[0413] 将 1-(4-(苄氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮 (74mg; 0.17mmol) 和 10% 的 Pd(C) (35mg) 在无水 EtOH (3ml) 中的混合物, 在氢气环境下 (1 大气压), 在室温下搅拌 15 小时。用硅藻土垫过滤, 在减压下浓缩至干, 并且再在 HV 下干燥, 得到 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)哌啶-2-酮, 为黄色油状物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.62\text{min.}$; $[M+H]^+:342.20\text{g/mol.}$

[0414] 5-(2-乙氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0415] 根据制备 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯和 5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮所描述的方法, 由 4-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)丁酸甲酯和市售 1-乙氧基-2-碘苯合成。由 FC(庚烷/AcOEt=7/3 至 3/7) 纯化后得到的目标产物 5-(2-乙氧基苯基)吡咯烷-2-酮, 为无色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+:205.99\text{g/mol.}$

[0416] 6-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0417] 市售 1-氯-3,5-二甲氧基苯 (1.243g; 6.98mmol)、 P_2O_5 (991mg; 6.98mmol) 和甲磺酸 (5.659g; 58.89mmol) 的混合物, 用市售 (S)-6-氧代哌啶-2-羧酸 (1.000g; 6.98mmol)

处理,并将得到的混合物加热至 100℃进行 30min.。冷却至室温后,加入水,并将所得溶液用 DCM 萃取。将混合的有机层干燥,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用制备型 HPLC 纯化,得到 6-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮,为无色固体。LC-MS(条件 E): $t_R=0.61\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:270.26g/mol。

[0418] 6-(2,6-二甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-2-酮

[0419] 将冷却至 -10°C 的市售 2-碘-1,3-二甲氧基苯 (2.000g;7.57mmol) 在无水 THF (30ml) 中的溶液,逐滴用 2M 的异丙基氯化镁在 THF 中的溶液 (5.10ml,10.20mmol) 处理,并在氮气环境下,在 -10°C 下进一步搅拌该混合物 15min.。然后将该混合物滴加到冷却至 -40°C 的市售 4-甲基二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮 (970mg;7.57mmol) 和 CuI (360mg;1.89mmol) 在无水 THF (20ml) 的溶液中。在 -40°C 下继续搅拌 20min.,然后滴加 2M 的盐酸水溶液 (11.5ml)。加入 Et_2O (100ml) 和饱和 NH_4Cl 水溶液 (30ml),并将分离的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。依次加入无水 DMF (20ml) 和 Cs_2CO_3 (3.165g;9.71mmol),并在继续室温下搅拌 15min.。冷却至 0°C 后,滴加碘代甲烷 (1.655g;11.66mmol),并且将所得混合物在 0°C 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1.5 小时。加入 AcOEt (100ml) 和水 (100ml) 中,并将分离的有机层进一步用盐水 (25ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化,得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-氧代戊酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=0.97\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:281.29g/mol。

[0420] 含有 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-氧代戊酸甲酯 (200mg;0.71mmol)、乙酸铵 (549mg;7.13mmol) 和 NaBH_3CN (47mg;0.71mmol) 在无水 MeOH (3ml) 中的混合物的密封管,加热至 80°C 进行 48 小时。冷却至室温后,加入 2M 的盐酸水溶液 (6ml),并在减压下除去挥发物。将所得的水层用 DCM (3×20ml) 萃取,将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 6-(2,6-二甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-2-酮,为无色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=0.89\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:250.35g/mol。

[0421] 6-(2,6-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基哌啶-2-酮

[0422] 将冷却至 -10°C 的市售 2-碘-1,3-二甲氧基苯 (2.000g;7.57mmol) 在无水 THF (30ml) 中的溶液,逐滴用 2M 异丙基氯化镁在 THF 中的溶液 (5.10ml,10.20mmol) 处理,并在氮气环境下,在 -10°C 下进一步搅拌该混合物 15min.。然后将该混合物滴加到冷却至 -40°C 的市售 4,4-二甲基二氢-2H-吡喃-2,6(3H)-二酮 (1.184g;8.33mmol) 和 CuI (360mg;1.89mmol) 在无水 THF (20ml) 中的溶液。在 -40°C 下继续搅拌 20min.,然后滴加 2M 的盐酸水溶液 (11.5ml)。加入 Et_2O (100ml) 和饱和 NH_4Cl 水溶液 (30ml)。并将分离的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。依次加入无水 DMF (20ml) 和 Cs_2CO_3 (3.080g;9.45mmol),并继续在室温下搅拌 15min.。冷却至 0°C 后,滴加碘代甲烷 (1.610g;11.34mmol),并且将所得混合物在 0°C 下再搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1.5 小时。加入 AcOEt (100ml) 和水 (100ml),并将分离的有机层进一步用盐水 (25ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化,得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二甲基-5-氧代戊酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.01\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:295.39g/mol。

[0423] 将含有 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二甲基-5-氧代戊酸甲酯 (474mg;

1.61mmol)、乙酸铵(1.241g;16.10mmol)和 NaBH_3CN (106mg;1.61mmol)在无水 MeOH (8ml)中的混合物的密封管,加热至 80°C 进行48小时。冷却至室温后,加入2M的盐酸水溶液(7.5ml),并在减压下除去挥发物。将所得到的水层用 DCM ($3\times 20\text{ml}$)萃取,并将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=25/1$)纯化,得到6-(2,6-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基哌啶-2-酮,为黄色固体。LC-MS(条件D): $t_{\text{R}}=0.91\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:264.22g/mol。

[0424] 4-氧代-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)丁酸甲酯

[0425] 将冷却至 0°C 的 AlCl_3 (2.036g;15.27mmol)在无水 DCE (10ml)中的悬浮液,用市售1,3,5-三甲氧基苯(1.675g;9.96mmol)处理,并在氮气环境下,在 0°C 下持续搅拌10min.。然后加入市售4-氯-4-氧代丁酸甲酯(1.000g;6.64mmol),并将该混合物在室温下搅拌24小时。将得到的反应混合物倒入碎冰(30g),并加入 DCM (20ml)。将分离的水层进一步用 DCM ($3\times 10\text{ml}$)萃取。将混合的有机层依次用水(15ml)和盐水($2\times 15\text{ml}$)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到4-氧代-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)丁酸甲酯,为无色油状物。LC-MS(条件D): $t_{\text{R}}=0.88\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:283.02g/mol。

[0426] 5-氧代-5-(2,4,6-三甲氧基苯基)戊酸甲酯

[0427] 将冷却至 0°C 的氯化铝(9.316g;69.87mmol)在无水 DCE (50ml)中的悬浮液,用市售1,3,5-三甲氧基苯(7.664g;45.56mmol)处理,并在氮气环境下,在 0°C 下持续搅拌10min.。然后加入市售5-氯-5-氧代戊酸甲酯(5.000g;30.37mmol),并将该混合物在室温下搅拌26小时。将得到的反应混合物倒入碎冰(150g),并加入 DCM (100ml)。将分离的水层进一步用 DCM ($3\times 50\text{ml}$)萃取。将混合的有机层依次用水(75ml)和盐水($2\times 75\text{ml}$)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC (庚烷/ $\text{AcOEt}=10/1$ 至 AcOEt)纯化,得到5-氧代-5-(2,4,6-三甲氧基苯基)戊酸甲酯,为黄色油状物。LC-MS(条件D): $t_{\text{R}}=0.94\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:297.13g/mol。

[0428] 6-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0429] 将含有5-氧代-5-(2,4,6-三甲氧基苯基)戊酸甲酯(200mg;0.67mmol)、乙酸铵(520mg;6.75mmol)和 NaBH_3CN (44mg;0.67mmol)在无水 MeOH (3ml)中的混合物的密封管,加热至 75°C 进行18小时。冷却至室温后,加入2M的盐酸水溶液,并在减压下除去挥发物。将该水溶液用 DCM ($3\times 20\text{ml}$)萃取,并将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=25/1$)纯化,得到6-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-2-酮,为无色固体。LC-MS(条件D): $t_{\text{R}}=0.86\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:266.84g/mol。

[0430] A. 4-胺 $\text{R}^1\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}^3$ 的制备

[0431] (2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲胺

[0432] 将市售2,5-二甲基苯并[d]噁唑(1.000g;6.79mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(1.209g;6.79mmol)和市售过氧化二苯甲酰(11mg;0.046mmol)在无水 CCl_4 (10ml)中的混合物,在氮气环境下,回流17小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩至干。由 FC (庚烷/ $\text{AcOEt}=9/1$)纯化,得到5-(溴甲基)-2-甲基苯并[d]噁唑,为黄色固体。LC-MS(条件E): $t_{\text{R}}=0.61\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:226.12g/mol。

[0433] 将5-(溴甲基)-2-甲基苯并[d]噁唑(400mg;1.76mmol)在无水 DMF (2ml)中的溶液,逐滴用邻苯二甲酰亚胺钾盐(327mg;1.76mmol)处理,并将所得混合物,在氮气环境下,

在室温下搅拌 18 小时。加入水,并由过滤收集所产生的沉淀,并用水洗涤。在 HV 下干燥,得到 2-((2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮,为棕色固体。LC-MS(条件 E): $t_R=0.66\text{min.}$; $[M+H]^+$:293.15g/mol。

[0434] 将 2-((2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(200mg; 0.68mmol)、水合肼(715mg; 21.89mmol)在 EtOH(30ml)中的溶液,在氮气环境下,回流 4 小时。冷却至室温后,将混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩至干,得到(2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲胺,为橙色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=0.50\text{min.}$; $[M+H]^+$:163.07g/mol。

[0435] 二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺

[0436] 将市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛(1.992g; 10.20mmol)、乙醇钛 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3.98ml, 19.00mmol)和 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.150g; 9.49mmol)在无水 THF(18ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 4 小时。加入 AcOEt 和盐水,将有机层进一步用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM)纯化,得到 N-(二苯并[b,d]呋喃-2-基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为浅黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$:300.33g/mol。

[0437] 将 N-(二苯并[b,d]呋喃-2-基亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.260g; 7.55mmol)在无水 MeOH(27ml)和无水 DCM(57ml)中的溶液,用 NaBH_4 (343mg; 9.06mmol)处理,并将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 10min.。加入水和 DCM,然后将有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 N-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:302.01g/mol。

[0438] 将冷却至 0°C 的 N-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.280g; 7.55mmol)在 MeOH(24ml)中的溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液(4.0ml, 16.00mmol)处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在 0°C 下进一步搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物在减压下浓缩至干。加入 DCM、水和 Na_2CO_3 (5.50g),然后将有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺,为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.51\text{min.}$; 没有电离作用。

[0439] B. 用于实施例化合物的制备方法和通用步骤

[0440] B.1 通过还原胺化 / 皂化 / 内酰胺化,或者通过一锅式还原胺化 / 内酰胺化,制备实施例化合物的方法

[0441] B.1.1 用于通过还原胺化 / 皂化 / 内酰胺化制备实施例化合物的第一通用步骤 (GP1)

[0442] 反应顺序如线路图 1 所描述。下述通用步骤 (GP1) 描述了胺衍生物 A5 和羰基衍生物 $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 之间的反应,其用于在 3 个步骤后生成与式 (I) 化合物相对应的内酰胺衍生物。

[0443] 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-3-基甲基)哌啶-2-酮(实施例化合物 1)

[0444] 步骤 1:还原胺化

[0445] 将 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯的盐酸盐(1.177g; 3.87mmol; 1.0 当量)在无水 DCE(24ml)中的溶液,依次用 DIPEA(1.35ml; 7.75mmol, 2.0 当量)、喹啉-3-甲醛(609mg; 3.87mmol; 1.0 当量)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.150g; 5.42mmol; 1.4 当量)处理。将所得的米黄色非均相混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 2 小时 45min.。

然后加入 DCM(50ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (35ml)。将有机层进一步用饱和 NaHCO_3 水溶液 (35ml) 和盐水 (35ml) 洗涤。然后将所得黄色有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-5-((喹啉-3-基甲基)氨基)-戊酸甲酯, 为黄色油状物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.66\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.35g/mol。

[0446] 步骤 2: 皂化

[0447] 将 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-5-((喹啉-3-基甲基)氨基)-戊酸甲酯 (1.320g; 3.23mmol, 1.0 当量) 在 MeOH(15ml) 中的黄色溶液, 在室温下, 用 1M 的氢氧化钠水溶液 (6.5ml, 6.5mmol, 2.0 当量) 处理。将得到的溶液在室温下进一步搅拌 1 小时 45。在减压下浓缩至干, 并随后在 HV 下干燥, 得到 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-5-((喹啉-3-基甲基)氨基)-戊酸, 为米黄色固体。LC-MS(条件 B): $t_R=0.59\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.36g/mol。

[0448] 步骤 3: 内酰胺化

[0449] 将 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-5-((喹啉-3-基甲基)氨基)-戊酸 (1.074g; 2.72mmol, 1.0 当量) 在无水 DMF(50ml) 中的黄色溶液, 依次用 HATU(1.294g; 3.40mmol, 1.25 当量) 和 DIPEA(0.59ml, 3.40mmol, 1.25 当量) 处理。将得到的橙色溶液, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 2 小时 45min。然后加入水 (100ml) 和 Et_2O (100ml), 并将分离的水层进一步用 Et_2O (3×100ml) 萃取。将混合的有机层用水 (15ml) 和盐水 (15ml) 洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-3-基甲基)哌啶-2-酮, 为米黄色固体。LC-MS(条件 B): $t_R=0.68\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.36g/mol。

[0450] B. 1. 2 用于通过一锅式还原胺化 / 内酰胺化制备实施例化合物 (吡咯烷-2-酮) 的第二通用步骤 (GP2)

[0451] 反应顺序如线路图 1 所描述。下述通用步骤 (GP2) 描述了胺衍生物 A5 和羰基衍生物 $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 之间的反应, 其用于生成与式 (I) 化合物相对应的吡咯烷-2-酮。在典型的还原胺化反应条件下, 可以直接得到吡咯烷-2-酮。在 5-元环衍生物的情况下, 可避免后续的皂化 / 内酰胺步骤。

[0452] 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮 (实施例化合物 125)

[0453] 用于制备吡咯烷-2-酮的一锅式还原胺化 / 内酰胺化:

[0454] 将 4-氨基-4-(2, 6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯的盐酸盐 (100mg; 0.34mmol, 1.0 当量) 在无水 DCE(1.5ml) 中的溶液, 依次用 DIPEA(0.12ml, 0.69mmol, 2.0 当量)、3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛 (70mg; 0.34mmol, 1.0 当量) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (102mg; 0.48mmol, 1.4 当量) 处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 72 小时。然后加入 DCM(50ml) 和饱和 NaHCO_3 (35ml) 水溶液。将有机层进一步用饱和 NaHCO_3 (35ml) 水溶液和盐水 (35ml) 洗涤。然后将所得的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮, 为米黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.15g/mol。

[0455] B. 1. 3 用于通过还原胺化 / 内酰胺化制备实施例化合物的第三通用步骤 (GP3)

[0456] 反应顺序如线路图 4 所描述。下述通用步骤 (GP3) 描述了酮基-酯 D2 和胺之间的反应, 其用于产生式 (I) 内酰胺衍生物。

[0457] 1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物 108)

[0458] 将 4-氧代-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)丁酸甲酯(200mg;0.70mmol,1.0 当量)、(4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺(677mg;3.54mmol,5.0 当量)、乙酸(472mg;7.86mmol;11.1 当量)和 NaBH_3CN (93mg;1.41mmol,2.0 当量)在无水 THF(1.5ml)及无水 MeOH(1.5ml)中的混合物,在氮气环境下,回流 24 小时。冷却至室温后,加入 15% NaOH 水溶液,并在减压下除去有机溶剂。将残余物用 DCM 萃取,并将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=50/1)纯化,得到 1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮,为无色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.08\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:425.72g/mol。

[0459] B.2 通过内酰胺衍生物与亲电子试剂 N-烷基化制备实施例化合物的方法

[0460] 反应顺序如线路图 1、4 和 5 所描述。下述通用步骤(GP4)描述了内酰胺衍生物 A7 和亲电子试剂 $\text{R}^1\text{C}(\text{X})\text{R}^3$ (X 表示 Cl 或 Br)之间的反应,其用于产生与式(I)化合物相对应的内酰胺衍生物。

[0461] B.2.1 用于通过内酰胺衍生物与亲电子试剂 N-烷基化制备实施例化合物的通用步骤(GP4)

[0462] 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮(实施例化合物 189)

[0463] 将 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮(70mg;0.29mmol,1.0 当量)在无水 DMF(3ml)中的溶液,在室温下,用 NaH(60%分散在矿物油中,71mg;1.78mmol,6.0 当量)和 3-(溴甲基)-1,1'-联苯(110mg;0.44mmol;1.5 当量)处理。然后将得到的混合物,在氮气环境下,加热至 60℃进行 1 小时。将反应混合物放置冷却至室温,并加入饱和 NaHCO_3 水溶液(10ml)。用 AcOEt(2×20ml)萃取后,将混合的有机层进一步用盐水(10ml)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用制备型 HPLC 纯化,得到 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮,为无色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:402.16g/mol。

[0464] B.3 用于通过烯烃关环复分解制备实施例化合物的方法

[0465] B.3.1 用于通过烯烃关环复分解制备实施例化合物的通用步骤(GP5)

[0466] 反应顺序如线路图 5 所描述。下述通用步骤(GP5)描述了从醛衍生物 E1 至与式(I)化合物相对应的内酰胺衍生物 E8 的转化。

[0467] 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮(实施例化合物 234)

[0468] 步骤 1:形成亚胺

[0469] 将 4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛的醛衍生物(558mg;3.03mmol,1.0 当量)和 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(379mg;3.03mmol,1.0 当量)在无水 THF(12ml)中的溶液,用 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1.457g;6.06mmol,2.0 当量)处理,并将得到的混合物,在氮气环境下,加热至 75℃进行 2 小时。冷却至室温后,依次加入饱和 NaHCO_3 水溶液(25ml)和 DCM(50ml)。用硅藻土过滤并且再用 DCM 洗涤分离出的固体之后,将所得滤液进行分层。然后将有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=1/1)纯化,得到

纯的 N-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为无色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:288.11g/mol。

[0470] 步骤 2:亚胺与烯丙基溴化镁的反应

[0471] 将冷却至 -50°C 的 N-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的亚胺衍生物(549mg;1.91mmol,1.0 当量)在无水 THF(5ml)中的溶液,逐滴用 1M 的烯丙基溴化镁在 Et_2O 中的溶液(9.6ml,9.6mmol,5.0 当量)处理。将得到的黄色溶液,在氮气环境下,在 -50°C 下再搅拌 15min.,然后在 0°C 搅拌 15min.。然后依次加入饱和 NH_4Cl 水溶液和水,将所得混合物用 Et_2O (3 $\times$)萃取。将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/ $\text{AcOEt}=1/1$)纯化,得到 N-(1-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为无色油。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:330.03g/mol; $t_R=0.87\text{min.}$ 和 $[M+H]^+$:330.03g/mol(非对映异构体的混合物)。

[0472] 步骤 3:伯胺的去保护

[0473] 将冷却至 0°C 的 N-(1-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(630mg;1.91mmol;1.0 当量)在无水 MeOH(10ml)中的淡黄色溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液(0.96ml,3.84mmol,2.0 当量)进行处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在 0°C 下进一步搅拌 20min.,然后在室温下搅拌 20min.。随后在减压下干燥至干,并再在 HV 下干燥,得到 1-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)丁-3-烯-1-胺的盐酸盐,为浅黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.50\text{min.}$;没有电离作用。

[0474] 步骤 4:还原胺化

[0475] 将 1-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)丁-3-烯-1-胺之胺衍生物的盐酸盐(200mg;0.76mmol,1.0 当量)在无水 DCE(4ml)中的溶液,依次用 DIPEA(198mg;1.52mmol,2.0 当量)、[1,1'-联苯]-3-甲醛的醛衍生物(139mg;0.76mmol,1.0 当量)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (238mg;1.07mmol,1.4 当量)处理。将所得的黄色混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 16 小时。然后加入 DCM(75ml)和饱和 NaHCO_3 水溶液(100ml)。将有机层进一步用饱和 NaHCO_3 水溶液(35ml)和盐水(35ml)洗涤。然后将所得到的黄色有机层,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH/25% NH_4OH 水溶液=40/1/0.1)纯化,得到 N-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-1-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)丁-3-烯-1-胺,为浅黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.14g/mol。

[0476] 步骤 5:仲胺与丙烯酰氯的酰化

[0477] 将冷却至 0°C 的 N-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-1-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)丁-3-烯-1-胺的仲胺衍生物(148mg;0.37mmol,1.0 当量)在无水 DCM(3ml)中的黄色溶液,依次用 NEt_3 (58mg;0.57mmol,1.5 当量)、DMAP(3.5mg;0.03mmol,0.075 当量)和丙烯酰氯(50mg;0.53mmol,1.4 当量)处理。将得到的溶液,在氮气环境下,在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(10ml)处理,并用 DCM(3 $\times$ 20ml)萃取。将混合的有机层用盐水(50ml)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=50/1)纯化,得到 N-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-N-(1-(4-氟-2,6-二甲氧基苄基)丁-3-烯-1-基)丙烯酰胺,为浅黄色油状物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$:446.17g/mol。

[0478] 步骤 6:烯烃关环复分解

[0479] 将 N-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-N-(1-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)丁-3-烯-1-基)丙烯酰胺 (152mg; 0.34mmol, 1.0 当量) 在无水 DCM(17ml) 中的黄色溶液, 用异丙醇钛 (IV) (0.20ml, 0.68mmol, 2.0 当量) 处理, 并将该混合物, 在氮气环境下, 加热至 50℃ 进行 1 小时。然后加入亚苄基-双(三环己基膦)二氯化钨 (11.3mg; 0.04 当量), 并将所得混合物在回流下进一步加热 20 小时。随后在减压下浓缩至干, 并由 FC(DCM/MeOH=50/1) 纯化, 得到 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮, 为浅黄色泡沫状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 417.76g/mol。

[0480] 步骤 7: 二氢吡啶酮衍生物的氢化

[0481] 将 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮 (130mg; 0.31mmol, 1.0 当量), 10% Pd(C) (13mg; 10 重量%) 在无水 AcOEt(2ml) 中的混合物, 在氢气环境下 (1 大气压), 在室温下搅拌 1 小时。用硅藻土垫过滤, 在减压下浓缩至干, 随后用制备型 HPLC 纯化, 得到 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮, 为黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 419.92g/mol。

[0482] 用于敏感二氢吡啶酮衍生物氢化的反应条件:

[0483] 下列反应条件的使用是针对敏感物质 (例如, 含有氯取代的芳族或芳杂族环的衍生物)。

[0484] 二氢吡啶酮衍生物 (1.0mmol, 1.0 当量)、溴化锌 (0.2 当量)、10% Pd(C) (10 重量%) 在无水 AcOEt (6ml) 中的混合物, 在氢气环境下 (1 大气压), 在室温下搅拌 17 小时。用硅藻土垫过滤, 在减压下浓缩至干, 并且随后用制备型 HPLC 纯化, 得到的目标内酰胺衍生物。

[0485] B. 3. 2 用于通过烯烃关环复分解制备实施例化合物的通用步骤 6 (GP6)

[0486] 反应顺序如线路图 6 所述。下述通用步骤 (GP6) 描述了从醛衍生物 F1 到式 (I) 内酰胺衍生物 F6 的转化。醛 F1 与伯胺 $R^1CH(NH_2)R^3$ 缩合后得到亚胺 F2。随后与烯丙基溴化镁加成、用丙烯酰氯酰化、烯烃关环复分解、和最后的氢化, 得到目标哌啶-2-酮 F6。

[0487] 步骤 1: 形成亚胺

[0488] 将相应的醛衍生物 (1mmol)、胺衍生物 (1mmol)、4Å 分子筛 (200mg) 在无水 THF (4ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 2 天 (使用上述碱性条件 C 由 LC-MS 监测转换情况)。

[0489] 步骤 2: 亚胺与烯丙基溴化镁的反应

[0490] 前述在 THF 中的冷却至 0℃ 的成批亚胺 (1.0 当量), 逐滴用 1M 的烯丙基溴化镁 (1.1 当量) 在 Et₂O 中的溶液处理。然后将所得混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 2 小时。依次加入饱和 NH₄Cl 水溶液和水后, 所得混合物用 Et₂O (3×) 萃取。将混合的有机层干燥用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC(庚烷/AcOEt=1/1) 纯化, 得到目标仲胺。

[0491] 剩余的步骤 (仲胺与丙烯酰氯的酰化反应, 烯烃关环复分解, 和二氢吡啶酮衍生物的氢化), 如第 B. 3. 1 节通用步骤 5 (GP5) 所描述。

[0492] B. 4 用于苯酚衍生物 O-烷基化的通用步骤

[0493] 下述通用步骤 (GP7) 描述了苯酚衍生物与亲电子试剂的反应,其用于生成式 (I) 内酰胺衍生物。

[0494] B. 4. 1 用于苯酚衍生物 O- 烷基化的通用步骤 7 (GP7)

[0495] 将冷却至 0 ° C 的苯酚衍生物 (50mg ;1.0 当量) 和 Cs₂CO₃ (1.3 当量) 在无水 DMF (1ml) 中的混合物,逐滴用卤代亲电子试剂 (溴或氯衍生物,3.0 当量) 在无水 DMF (0.25ml) 中的溶液处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在 0 ° C 下进一步搅拌 5min., 然后加热至 90 ° C 进行 3 小时。冷却至室温后,将反应混合物过滤,并将滤液直接用制备型 HPLC 纯化。

[0496] B. 5 内酰胺衍生物的 C- 烷基化的通用步骤

[0497] 反应顺序如线路图 3 所描述。下述通用步骤 (GP8) 描述了内酰胺衍生物 C1 或 C2 的区域选择性脱质子化,以及随后与亲电子试剂反应,其用于生成与式 (I) 化合物相对应的内酰胺衍生物 C2 或 C3。

[0498] B. 5. 1 用于内酰胺衍生物的 C- 烷基化的通用步骤 8 (GP8)

[0499] 将冷却至 -78 ° C 的内酰胺衍生物 (100mg ;1.0 当量) 在无水 THF (2ml) 中的溶液,逐滴用 1M 的 LHMDS 在无水 THF (3.0 当量) 中的溶液处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在 -78 ° C 下进一步搅拌 15min., 并逐滴用适当的亲电子试剂 (5.0 当量) 在无水 THF (0.25ml) 中的溶液处理。然后将得到的混合物温热至室温超过 30min.。在转化不满意的情况下,将反应混合物再冷却至 -78 ° C,并依次用 1M 的 LHMDS 在 THF 中的溶液 (3.0 当量)、用适当的亲电子试剂 (5.0 当量) 在无水 THF (0.25ml) 中的溶液进行处理。将反应混合物温热至室温,并且最后滴加饱和 NH₄Cl (1ml) 溶液淬灭。加入水,并将得到的混合物用 AcOEt (3×) 萃取。将混合的有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

[0500] B. 6 通过磷酸乙烯酯和硼酸之间的 Suzuki 交叉偶联反应制备内酰胺衍生物的通用步骤

[0501] 反应顺序如线路图 7 所描述。下述通用步骤 (GP9) 描述了哌啶 -2, 6- 二酮衍生物 G1 至式 (I) 内酰胺衍生物 G5 的转化。

[0502] B. 6. 1 通用步骤 9 (GP9)

[0503] 6-(2- 乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -2- 酮 (实施例化合物 251)

[0504] 步骤 1 :哌啶 -2, 6- 二酮衍生物用亲电子试剂 N- 烷基化

[0505] 1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -2, 6- 二酮

[0506] 将冷却至 0 ° C 的市售哌啶 -1, 6- 二酮 (400mg ;3.46mmol, 1.0 当量) 和氢氧化钾 (213mg ;3.81mmol, 1.1 当量) 在无水 DMF (3.5ml) 中的混合物,在氮气环境下,搅拌 30min., 然后用市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基) 苯 (956mg ;3.63mmol, 1.05 当量) 在无水 DMF (1ml) 中的溶液处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 3 天。加入水,并用 Et₂O (3×) 萃取该混合物。将混合的有机层依次用 2M 氢氧化钠水溶液、饱和 NH₄Cl 水溶液和盐水洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -2, 6- 二酮,为无色油状物。LC-MS (条件 E) :t_R=0.67min.; 没有电离作用。

[0507] 步骤 2 :磷酸乙烯酯衍生物的形成

[0508] 6- 氧代 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基)-1, 4, 5, 6- 四氢吡啶 -2- 基磷酸二苯酯

[0509] 将冷却至 0° C 的 1M 的 LHMS 在无水 THF 中的溶液 (1.25ml, 1.25mmol, 1.2 当量), 逐滴用 1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2,6-二酮 (300mg; 1.04mmol, 1.0 当量) 在无水 THF (2ml) 中的溶液处理, 并将所得混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 1 小时。将得到的混合物冷却至 -78°C, 并用氯磷酸二苯酯 (343mg; 1.25mmol, 1.2 当量) 在无水 THF (1ml) 中的溶液处理。在 -78°C 下继续搅拌 10min., 并在室温搅拌 1.5 小时。加入 10% 氢氧化钠 (25ml) 水溶液, 并将所获得的混合物用 Et₂O (3×) 萃取。将混合的有机层用无水 K₂CO₃ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干, 得到 6-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1,4,5,6-四氢吡啶-2-基磷酸二苯酯, 为黄色油状物, 该油状物可直接用于用于下一步反应。LC-MS (条件 E): t_R=0.84min.; [M+H]⁺: 520.19g/mol。

[0510] 步骤 3: 磷酸乙烯酯衍生物和硼酸之间的 Suzuki 交叉偶联反应

[0511] 6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮

[0512] 将 6-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1,4,5,6-四氢吡啶-2-基磷酸二苯酯 (140mg; 0.13mmol, 1.0 当量)、(2-乙氧基苯基)硼酸 (34mg; 0.20mmol, 1.5 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (5mg; 0.007mmol, 0.05 当量)、Na₂CO₃ (188mg; 1.78mmol, 13.2 当量) 在 THF (2ml) 和水 (0.9ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 40°C 进行 1.5 小时。冷却至室温后, 加入水, 并用 Et₂O (3×) 萃取该混合物。将混合的有机层用无水 K₂CO₃ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。用制备型 HPLC 纯化, 得到 6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮。LC-MS (条件 E): t_R=0.83min.; [M+H]⁺: 392.2g/mol。

[0513] 步骤 4: 二氢吡啶-2-酮衍生物的氢化

[0514] 6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0515] 将 6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮 (11mg; 0.028mmol) 和 PtO₂ (10mg) 在无水 EtOH (1ml) 中的混合物, 在氢气环境下 (60 巴), 加热至 50°C 进行 17 小时。冷却至室温后, 将混合物用硅藻土过滤, 并将滤液在减压下浓缩至干, 得到 6-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮。LC-MS (条件 E): t_R=0.82min.; [M+H]⁺: 394.22g/mol。

[0516] B.7 用于具体制备被取代的吡咯烷-2-酮衍生物的通用步骤

[0517] 反应顺序如线路图 8 和 9 所描述。

[0518] B.7.1.1 用于制备吡咯烷-2,3-二酮衍生物的通用步骤 10A (GP10A)

[0519] 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2,3-二酮

[0520] 将市售 (4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺 (11.858g; 60.17mmol) 和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛 (10.000g; 60.17mmol) 在无水 EtOH (160ml) 中的溶液, 用二乙基草酰乙酸钠 (13.312g; 60.17mmol) 处理。然后将得到的混合物, 在氮气环境下, 回流 8 小时。冷却至室温后, 将反应混合物在减压下浓缩至干。加入 DCM, 并且将得到的非均相混合物用 1M 的 HCl 水溶液洗涤 (2×), 并用盐水洗涤。然后将分离的有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM 至 DCM/MeOH=30/1) 纯化, 得到 2-(2,6-二甲氧基苯基)-4,5-二氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-羧酸乙酯, 为橙色油状物。LC-MS (条件 A): t_R=0.89min.; [M+H]⁺: 481.92g/mol。

[0521] 将 2-(2,6-二甲氧基苯基)-4,5-二氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-甲酸乙酯 (11.400g; 23.68mmol) 和 NaCl (2.767g; 47.36mmol) 在 DMSO (111ml) 和水

(37ml) 中的混合物,在氮气环境下,回流 3 小时。冷却至室温后,加入水 (150ml) 中,并将该混合物用 AcOEt 萃取 (3×150ml)。将混合的有机层用盐水 (50ml) 洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。加入 Et_2O 并研磨,产物沉淀下来。随后过滤,在 HV 下干燥所得到的固体,得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2,3-二酮,为粉红色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:410.15g/mol。

[0522] B. 7. 1. 2 用于制备吡咯烷-2,3-二酮衍生物的通用 10A2 步骤 (GP10A2)

[0523] 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2,3-二酮

[0524] 将市售 (4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺 (2.557g;13.00mmol) 在无水硫酸铜 (II) (3.107g;19.50mmol) 中的溶液和市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛 (2.000g;13.00mmol) 在无水乙酸乙酯 (30ml) 中的溶液,用二乙基草酰乙酸钠 (3.444g;15.60mmol) 处理。然后将得到的非均相混合物,在氮气环境下,回流 3 小时。冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩至干。加入 DCM(100ml),并将得到的混合物用 1M 的盐酸水溶液 (35ml)、盐水 (35ml) 和氢氧化铵溶液 (25% NH_3 在 H_2O 中;2x200ml) 洗涤。将所得的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=30/1) 纯化,得到 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4,5-二氧化代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-羧酸乙酯,为米黄色固体。LC-MS(条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:470.12g/mol。

[0525] 将 2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4,5-二氧化代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-羧酸乙酯 (2.937g;6.26mmol) 在二噁烷 (13ml) 中的溶液,用 25% 盐酸 (13ml) 处理。然后将得到的混合物,在氮气环境下,回流 11 小时。冷却至室温后,加入 DCM 和饱和 NaHCO_3 水溶液。将分离的水层进一步用 DCM 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2,3-二酮,其无需额外的纯化可用于下一步。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:397.99g/mol。

[0526] B. 7. 2 用于通过选择性还原吡咯烷-2,3-二酮衍生物制备 3-羟基吡咯烷-2-酮衍生物的通用步骤 10B(GP10B)

[0527] 外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物 253)

[0528] 将 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2,3-二酮 (1.514g;3.69mmol) 在无水 EtOH(20ml) 中的溶液,用 NaBH_4 (700mg;18.49mmol) 处理,并将该混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 2 小时。在减压下浓缩至干,将所得残余物用 1M 的盐酸水溶液和水处理。用 DCM 萃取之后,将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为无色泡沫状物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$:412.27g/mol。

[0529] B. 7. 3 用于 3-羟基吡咯烷-2-酮衍生物 O-烷基化的通用步骤 10C(GP10C)

[0530] 外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲氧基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物 254)

[0531] 将冷却至 0°C 的外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮 (53mg;0.12mmol) 在无水 THF (3ml) 中的溶液,用 NaH(60%

分散于矿物油中(6mg;0.14mmol)处理。在氮气环境下,在0℃下继续搅拌5min.,然后在室温下搅拌20min.。再次将该混合物冷却至0℃后,加入CH₃I(20mg;0.14mmol)在无水THF(1ml)中的溶液。将所获得的混合物在0℃下再搅拌5min.,然后在室温搅拌17小时。加入水和AcOEt,并将分离出的水层进一步用AcOEt萃取。将混合的有机层用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由FC(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲氧基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为黄色油状物。LC-MS(条件A):t_R=0.88min.;[M+H]⁺:426.19g/mol。

[0532] B.7.4用于将3-羟基吡咯烷-2-酮衍生物转化成3-氯吡咯烷-2-酮衍生物的通用步骤10D(GP10D)

[0533] 外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物257)

[0534] 将外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(200mg;0.48mmol)在二噁烷(1ml)中的溶液,在室温下,依次用SOCl₂(69mg;0.58mmol)和吡啶(46mg;0.58mmol)处理。然后将得到的混合物加热至80℃进行3小时。冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩之后,加入水和AcOEt。将分离的有机层用盐水洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由FC(DCM/MeOH=50/1)纯化,得到外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为浅黄色固体。LC-MS(条件A):t_R=0.95min.;[M+H]⁺:430.20g/mol。

[0535] B.7.5用于将3-羟基吡咯烷-2-酮衍生物转化成3-甲基吡咯烷-2-酮衍生物的通用步骤10E(GP10E)

[0536] 外消旋-(3R*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物264)

[0537] 将外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-吡咯烷-2-酮(100mg;0.24mmol)、市售4-甲基苯-1-磺酰氯(51mg;0.26mmol)、NEt₃(28mg;0.28mmol)和DMAP(32mg;0.26mmol)在无水DCM(2ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌4小时。加入水,并将混合物用DCM萃取。将混合的有机层用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到甲苯磺酸酯的外消旋-(3S,5S)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-2-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-基4-甲基苯磺酸酯。

[0538] 将冷却至0℃的碘化亚铜(I)CuI(277mg;1.45mmol)在无水THF(1.5ml)中的混合物,逐滴用甲基锂-溴化锂复合物(1.5M在Et₂O中;1.94ml,2.91mmol)的溶液处理。然后将此混合物冷却至-78℃,并用所制备的甲苯磺酸酯的外消旋-(3S,5S)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-2-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-基4-甲基苯磺酸酯(0.24mmol)在无水THF(0.5ml)中的溶液处理。然后将所得混合物,在氮气环境下,在-20℃下搅拌1小时,然后在室温搅拌17小时。加入饱和NH₄Cl水溶液和AcOEt,并将有机层用25%NH₄OH水溶液洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由FC(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到外消旋-(3R*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为无色油状物。LC-MS(条件A):t_R=0.94min.;[M+H]⁺:410.32g/mol。

[0539] B.7.6用于通过Mitsunobu反应将3-羟基吡咯烷-2-酮衍生物构型转换的通用步骤10F(GP10F)

[0540] 外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物 258)

[0541] 将冷却至 0° C 的外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮 (1.260g ;3.06mmol)、4-硝基苯甲酸 (1.023g ;6.12mmol) 和 PPh₃ (1.767g ;6.73mmol) 在无水 THF (50ml) 中的混合物,逐滴用 DEAD (1.173g ;6.73mmol) 在无水 THF (10ml) 中的溶液处理。将得到的混合物,在氮气环境下,进一步在 0°C 下搅拌 5min.,然后在室温搅拌 4 小时。在减压下浓缩至干,并随后由 FC(甲苯/AcOEt=5/1)纯化,得到外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-2-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-吡咯烷-3-基 4-硝基苯甲酸酯,为无色固体。LC-MS(条件 A): t_R =1.02min.; $[M+H]^+$:561.17g/mol。

[0542] 将外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-2-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-3-基 4-硝基苯甲酸酯 (1.600g ;2.85mmol) 和 K₂CO₃ (789mg ;5.70mmol) 在无水 MeOH (50ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 30min.。加入水,并将得到的混合物用 Et₂O 萃取。将混合的有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(AcOEt)纯化,得到外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-吡咯烷-2-酮,为无色固体。LC-MS(条件 A): t_R =0.80min.; $[M+H]^+$:412.10g/mol。

[0543] B. 7.7 用于吡咯烷-2, 3-二酮衍生物氟化的通用步骤 10G (GP10G)

[0544] 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3, 3-二氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物 256)

[0545] 将冷却至 0° C 的 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2, 3-二酮 (100mg ;0.24mmol) 在无水 DCM (1ml) 中混合物,逐滴用 Deoxo-Fluor (162mg ;0.73mmol) 处理。将所得混合物温热至室温,然后加热至 40°C 进行 17 小时。加入饱和 NaHCO₃ (10ml) 水溶液,并将该混合物用 DCM (3×10ml) 萃取。将混合的有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化,得到 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3, 3-二氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为棕色油状物。LC-MS(条件 A): t_R =0.96min.; $[M+H]^+$:432.22g/mol。

[0546] B. 7.8 用于通过 Wittig 烯化反应和随后氢化作用把吡咯烷-2, 3-二酮衍生物转化成 3-烷基吡咯烷-2-酮衍生物的通用步骤 10H (GP10H)

[0547] 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物 259)

[0548] 将冷却至 -78 °C 的甲基三苯基溴化磷的混合物 (754mg ;2.11mmol) 在无水 THF (6ml) 中的溶液,逐滴用 n-BuLi (1.6M 在己烷中 ;1.32ml ;2.11mmol) 处理。然后在氮气环境下,在室温下继续搅拌 30min.。然后将所得混合物冷却至 0°C,并用 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2, 3-二酮 (800mg ;1.95mmol) 在无水 THF (4ml) 中的溶液处理。在 0°C 下继续搅拌 25min.,并在 60°C 下搅拌 1 小时。冷却至室温后,加入饱和 NH₄Cl (25ml) 水溶液,并将该混合物用 AcOEt 萃取 (3×50ml)。将混合的有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到外消旋-(S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-亚甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为无色油状物。LC-MS(条件 A): t_R =0.93min.; $[M+H]^+$:408.29g/mol。

[0549] 将外消旋-(S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-亚甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(310mg;0.76mmol),和10% Pd(C)(62mg;20重量%)在无水的MeOH(3ml)中的混合物,在氢气环境下(1大气压),在室温下搅拌60小时。用硅藻土垫过滤,在减压下浓缩至干,随后由FC(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为桔黄色油状物。LC-MS(条件A): t_R =0.94min.; $[M+H]^+$:410.27g/mol。

[0550] B.7.9用于3-羟基吡咯烷-2-酮衍生物氟化的通用步骤10I(GP10I)

[0551] 外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(实施例化合物260)

[0552] 将冷却至-78°C的DAST(117mg;0.72mmol)在无水的DCM(0.5ml)中的混合物,逐滴加入外消旋-(3R*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-吡咯烷-2-酮(100mg;0.24mmol)在无水的DCM(0.5ml)中的溶液处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在-78°C下进一步搅拌1小时,在0°C下搅拌30min.,最后在室温下搅拌1小时。加入饱和的NaHCO₃水溶液,将所得混合物用DCM萃取。将混合的有机层用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用制备型HPLC纯化,得到外消旋-(3S*,5S*)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮,为无色固体。LC-MS(条件A): t_R =0.90min.; $[M+H]^+$:414.12g/mol。

[0553] B.8制备被取代的哌嗪-2-酮衍生物的通用步骤(GP11A,GP11B,和GP11C)

[0554] 反应顺序如线路图10所描述。

[0555] 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-2-酮(实施例化合物267)

[0556] 步骤1至3:制备被取代的 α 氨基酸(通用步骤11A)

[0557] 将2-氧代乙酸乙酯(50%溶液在甲苯中,4.066g;20.00mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.424g;20.00mmol)、和4埃分子筛(60g)在无水的DCM(250ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌65小时。然后将反应混合物用硅藻土过滤,并用AcOEt(3 $\times$ 200ml)洗涤分离出的固体。然后将滤液用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到2-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙酸乙酯,为黄色油状物。

[0558] 将冷却至-78°C的2-碘-1,3-二甲氧基苯(4.119g;15.13mmol)在无水的THF(40ml)中的溶液,逐滴加入1.6M的n-BuLi在己烷(10.40ml,16.64mmol)中的溶液处理,将所得混合物,在氮气环境下,在-78°C下搅拌10min.。滴加2-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙酸乙酯(3.106g;15.13mmol)在无水的THF(20ml)中的溶液。然后在-78°C下继续搅拌25min.。将反应混合物用饱和的NH₄Cl(30ml)水溶液、水(40ml)和Et₂O(60ml)处理。将分离的水层用Et₂O(2 $\times$ 50ml)萃取,并将混合的有机层用盐水(40ml)洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由FC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)乙酸乙酯,为黄色油状物。LC-MS(条件D): t_R =0.91min.; $[M+H]^+$:344.45g/mol。

[0559] 将冷却至0°C的2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-乙酸乙酯(4.215g;12.27mmol)在无水的MeOH(120ml)中的溶液,逐滴加入4M的HCl在二噁烷(6.30ml,25.20mmol)中的溶液处理。将得到的非均相混合物,在氮气环境

下,在 0℃ 下进一步搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。在减压下浓缩至干,得到 2-氨基-2-(2,6-二甲氧基苯基)乙酸乙酯的盐酸盐,为黄色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=0.66\text{min.}$; $[M+H]^+$:240.40g/mol。

[0560] 步骤 4 到 6:制备被取代的哌嗪-2,5-二酮(通用步骤 11B)

[0561] 将 2-氨基-2-(2,6-二甲氧基苯基)乙酸乙酯的盐酸盐(8.43mmol)、市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛(1.603g;8.43mmol)、DIPEA(2.179g;16.86mmol)、 NaBH(OAc)_3 (2.633g;11.80mmol)和乙酸(506mg;8.43mmol)在无水 DCE(9ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 16 小时。加入 1M 的 NaOH 水溶液(17ml),并将分离出的水层进一步用 DCM(3×50ml)萃取。然后将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1)纯化,得到 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-((4-(三氟甲氧基)苄基)氨基)乙酸乙酯。LC-MS(条件 D): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:414.05g/mol。

[0562] 将 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-((4-(三氟甲氧基)苄基)-氨基)乙酸乙酯(1.121g;2.71mmol)、2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸(1.187g;6.77mmol)、DIPEA(1.752g;13.55mmol)和 HATU(2.577g;6.77mmol)在无水 DMF(20ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 18 小时。然后加入 Et_2O (20ml)和水(20ml)到反应混合物中,并将分离的水层进一步用 Et_2O (3×50ml)萃取。将混合的有机层用盐水(50ml)洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=50/1)纯化,得到 2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)乙酰氨基)-2-(2,6-二甲氧基苯基)乙酸乙酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.12\text{min.}$; $[M+H]^+$:571.78g/mol。

[0563] 将冷却至 0℃ 的 2-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)乙酰氨基)-2-(2,6-二甲氧基苯基)乙酸乙酯(900mg;1.57mmol)在无水 DCM(18ml)中的溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在二噁烷(6.00ml,24.00mmol)中的溶液处理,并进一步将所得混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 2.5 小时。将反应混合物在减压下浓缩至干,将所得的残余物用饱和 NaHCO_3 (7.5ml)水溶液和 AcOEt(7.5ml)处理,然后在室温下继续搅拌 17 小时。将分离的水层用 AcOEt(20ml)萃取,将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩至干,得到 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-哌嗪-2,5-二酮,为淡黄色固体。LC-MS(条件 D): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.88g/mol。

[0564] 步骤 7 至步骤 9:将被取代的哌嗪-2,5-二酮转化成被取代的哌嗪-2-酮(通用步骤 11C)

[0565] 将 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-2,5-二酮(634mg;1.49mmol)、 Boc_2O (366mg;1.64mmol)、DMAP(36mg;0.29mmol)在无水 MeCN(10ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 3 小时。加入 AcOEt(100ml),并将该混合物依次用 0.5M 的盐酸水溶液(40ml)、饱和 NaHCO_3 (40ml)水溶液和盐水(40ml)洗涤。将有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 3-(2,6-二甲氧基苯基)-2,5-二氧化-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯,为浅黄色油状物(768mg;98%)。LC-MS(条件 D): $t_R=1.09\text{min.}$; $[M+H]^+$:524.89g/mol。

[0566] 将冷却至 0℃ 的 3-(2,6-二甲氧基苯基)-2,5-二氧化-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(718mg;1.36mmol)在无水 MeOH(15ml)中的溶液,用 NaBH_4 (221mg;5.47mmol)处理,并在氮气环境下,在 0℃ 下持续搅拌 30min.。在减压下浓缩

至干后,将残余物溶解在 AcOEt 中,并依次用 1M 的 HCl 水溶液和盐水洗涤。将分离的水层进一步用 AcOEt (3×10ml) 萃取,并将混合的有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。加入乙酸 (20ml) 中,然后将冷却至 0℃ 的混合物用 NaBH₃CN (516mg ;8.21mmol) 分批处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 1 小时。然后加入 DCM 和饱和 Na₂CO₃ 水溶液,将分离的水层进一步用 DCM 萃取。然后将混合的有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=25/1) 纯化,得到 3-(2,6-二甲氧基苯基)-5-氧代-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,为橙色油状物。LC-MS(条件 D):t_R=1.12min.;[M+H]⁺:511.01g/mol。

[0567] 将冷却至 0℃ 的 3-(2,6-二甲氧基苯基)-5-氧代-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (540mg ;1.05mmol) 在无水 DCM (10ml) 中的溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在二噁烷 (4.00ml,16.00mmol) 中的溶液处理,并进一步将所得混合物,在氮气环境下在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物在减压下浓缩至干,所得的残余物溶解在 DCM 中,并依次用 1M 氢氧化钠水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机层用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=10/1) 纯化,得到 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-2-酮,为桔黄色油状物。LC-MS(条件 D):t_R=0.85min.;[M+H]⁺:411.13g/mol。

[0568] B.9 制备被取代的吗啉-3-酮衍生物的通用步骤 12(GP12)

[0569] 反应顺序如线路图 11 所描述。

[0570] 5-(2,6-二甲氧基苯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)吗啉-3-酮(实施例化合物 266)

[0571] 步骤 1 至 3:被取代的 α 氨基酸的制备

[0572] 将 2-氧代乙酸乙酯 (50% 的溶液在甲苯中,4.066g ;20.00mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.424g ;20.00mmol)、和 4 埃分子筛 (60g) 在无水 DCM (250ml) 中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌 65 小时。然后将反应混合物用硅藻土过滤,并用 AcOEt (3×200ml) 洗涤分离出的固体。然后将滤液用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干,得到 2-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙酸乙酯,为黄色油状物。

[0573] 将冷却至 -78℃ 的 2-碘-1,3-二甲氧基苯 (4.119g ;15.13mmol) 在无水 THF (40ml) 中的溶液,逐滴用 1.6M 的 n-BuLi 在己烷 (10.40ml,16.64mmol) 中的溶液处理,并将所得混合物,在氮气环境下,在 -78℃ 下搅拌 10min.。滴加 2-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙酸乙酯 (3.106g ;15.13mmol) 在无水 THF (20ml) 中的溶液,然后在 -78℃ 下继续搅拌 25min.。将反应混合物用饱和 NH₄Cl (30ml) 水溶液、水 (40ml) 和 Et₂O (60ml) 处理。将分离的水层用 Et₂O (2×50ml) 萃取,并将混合的有机层用盐水 (40ml) 洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化,得到 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)乙酸乙酯,为黄色油状物。LC-MS(条件 D):t_R=0.91min.;[M+H]⁺:344.45g/mol。

[0574] 冷却至 0℃ 的 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-(1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)乙酸乙酯 (4.215g ;12.27mmol) 在无水 MeOH (120ml) 中的溶液,逐滴用 4M 的 HCl 在二噁烷 (6.30ml,25.20mmol) 中的溶液处理。将得到的非均相混合物,在氮气环境下,在 0℃ 下进一步搅拌 10min.,然后在室温下搅拌 1 小时。在减压下浓缩至干,得到 2-氨基-2-(2,6-二甲氧基

苯基) 乙酸乙酯的盐酸盐, 为黄色油状物。LC-MS(条件 D) : $t_R=0.66\text{min.}$; $[M+H]^+$: 240.40g/mol.

[0575] 步骤 4 到 7 : 被取代的吗啉-3-酮衍生物的制备

[0576] 将 2-氨基-2-(2,6-二甲氧基苯基) 乙酸乙酯的盐酸盐 (8.43mmol)、4-(三氟甲氧基) 苯甲醛 (1.603g ; 8.43mmol)、DIPEA (2.179g ; 16.86mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.633g ; 11.80mmol) 和乙酸 (506mg ; 8.43mmol) 在无水 DCE (9ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 在室温下搅拌 16 小时。加入 1M 的氢氧化钠水溶液 (17ml), 将分离出的水层进一步用 DCM (3×50ml) 萃取。然后将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。由 FC (DCM/MeOH=25/1) 纯化, 得到 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-((4-(三氟甲氧基) 苄基) 氨基) 乙酸乙酯。LC-MS(条件 D) : $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$: 414.05g/mol.

[0577] 将冷却至 0°C 的 LiAlH_4 (6mg ; 0.15mmol) 在无水 THF (1ml) 中的混合物, 逐滴用 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-((4-(三氟甲氧基) 苄基) 氨基) 乙酸乙酯 (65mg ; 0.15mmol) 在无水 THF (1ml) 中的溶液处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 1 小时。然后依次加入, 水 (6 μl)、15% 的氢氧化钠水溶液 (6 μl) 和水 (18 μl), 并将非均相混合物过滤。将滤液在减压下浓缩至干, 并将油状残留物在 HV 下进一步干燥, 得到 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-((4-(三氟甲氧基) 苄基)-氨基) 乙醇, 为黄色油状物。LC-MS(条件 E) : $t_R=0.59\text{min.}$; $[M+H]^+$: 372.10g/mol.

[0578] 将冷却至 -10°C 的 2-(2,6-二甲氧基苯基)-2-((4-(三氟甲氧基) 苄基) 氨基) 乙醇 (32mg ; 0.08mmol) 和 NaOH (7mg ; 0.17mmol) 在 DCM (1ml) 和水 (0.5ml) 中的混合物, 用 2-氯乙酰氯 (12mg ; 0.10mmol) 处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在 -10°C 下进一步搅拌 15min.。加入水和 DCM, 并将分离的水层进一步用 DCM 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩至干下减压, 得到 2-氯-N-(1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-羟乙基)-N-(4-(三氟甲氧基) 苄基)-乙酰胺, 为黄色油状物。LC-MS(条件 E) : $t_R=0.75\text{min.}$; $[M+H]^+$: 447.98g/mol.

[0579] 将冷却至 -25°C 的 NaH (60% 分散在矿物油中, 1mg ; 0.025mmol) 在无水 DMF (1ml) 中的混合物, 逐滴用 2-氯-N-(1-(2,6-二甲氧基苯基)-2-羟乙基)-N-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 乙酰胺 (10mg ; 0.022mmol) 在无水 DMF (1ml) 中的溶液处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 30min.。然后将混合物过滤, 并将得到的滤液直接用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)-4-(4-(三氟甲氧基) 苄基)-吗啉-3-酮, 为黄色油状物。LC-MS(条件 E) : $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$: 412.06g/mol.

[0580] C. 实施例化合物的合成

[0581] 如果没有明确的说明, 否则所有实施例以外消旋的形式合成。

[0582] 实施例 1 : 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-3-基甲基) 哌啶-2-酮

[0583] 根据所述的通用步骤 1 (GP1), 通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基) 戊酸甲酯与市售喹啉-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 B) : $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$: 377.36g/mol.

[0584] 实施例 2 : 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基) 甲基) 哌啶-2-酮

[0585] 根据所述的通用步骤 1 (GP1), 通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基) 戊酸甲酯与

2-甲基苯并[d]噻唑-5-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:397.01g/mol。

[0586] 实施例 3:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉-6-基甲基)哌啶-2-酮

[0587] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售噻啉-6-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.56\text{min.}$; $[M+H]^+$:377.15g/mol。

[0588] 实施例 4:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉-2-基甲基)哌啶-2-酮

[0589] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售噻啉-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.59\text{min.}$; $[M+H]^+$:377.18g/mol。

[0590] 然后通过采用手性柱的 HPLC(参见上述条件)分离两种对映体:!

[0591] (R)-6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉-2-基甲基)哌啶-2-酮和(S)-6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(噻啉-2-基甲基)哌啶-2-酮

[0592] 实施例 4a(对映异构体 1):保留时间 5.66min.。

[0593] 实施例 4b(对映异构体 2):保留时间 7.79min.。

[0594] 实施例 5:1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0595] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 5-氯-6-(二氟甲氧基)-吡啶-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.88\text{min.}$; $[M+H]^+$:427.28g/mol。

[0596] 实施例 6:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(4-氟苯基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮

[0597] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 6-(4-氟苯基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:421.35g/mol。

[0598] 实施例 7:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)哌啶-2-酮

[0599] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(吡啶-3-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.60\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.35g/mol。

[0600] 实施例 8:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-苯基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-酮

[0601] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 5-苯基吡啶-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.64\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.36g/mol。

[0602] 实施例 9:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[0603] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(吡啶-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.59\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.35g/mol。

[0604] 实施例 10:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0605] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯

与市售 3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.62\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.37g/mol。

[0606] 实施例 11:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮

[0607] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 6-苯基吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.72\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.01g/mol。

[0608] 实施例 12:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[0609] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 2-苯基吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.13g/mol。

[0610] 实施例 13:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)哌啶-2-酮

[0611] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(哌啶-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.25g/mol。

[0612] 实施例 14:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0613] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.14g/mol。

[0614] 实施例 15:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(蔡-1-基甲基)哌啶-2-酮

[0615] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 1-蔡甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:376.17g/mol。

[0616] 实施例 16:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[0617] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.01g/mol。

[0618] 实施例 17:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-吗啉代苄基)哌啶-2-酮

[0619] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-吗啉代苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.72\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.21g/mol。

[0620] 实施例 18:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-苯基噻吩-2-基)甲基)哌啶-2-酮

[0621] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 5-苯基噻吩-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$:408.32g/mol。

[0622] 实施例 19:1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0623] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(1H-吡唑-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.16g/mol。

[0624] 实施例 20:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹喔啉-6-基甲基)哌啶-2-酮

[0625] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售喹啉-6-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$:378.17g/mol。

[0626] 实施例 21:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基噻唑-5-基)甲基)哌啶-2-酮

[0627] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 2-苯基噻唑-5-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.16g/mol。

[0628] 实施例 22:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((4-苯基吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮

[0629] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 4-苯基吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.16g/mol。

[0630] 实施例 23:1-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0631] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.70\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.15g/mol。

[0632] 实施例 24:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-2-酮

[0633] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(吡咯烷-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:395.18g/mol。

[0634] 实施例 25:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-苯基异噻唑-3-基)甲基)哌啶-2-酮

[0635] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 5-苯基异噻唑-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.12g/mol。

[0636] 实施例 26:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[0637] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.36g/mol。

[0638] 实施例 27:1-(3-(1H-咪唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0639] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.57\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.38g/mol。

[0640] 实施例 28:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮

[0641] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 6-(哌啶-1-基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:410.42g/mol。

[0642] 实施例 29:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0643] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(嘧啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:404.37g/mol。

[0644] 实施例 30:1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0645] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.22g/mol。

[0646] 实施例 31:1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0647] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售苯并[d]噻唑-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:383.14g/mol。

[0648] 实施例 32:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-2-酮

[0649] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 9-甲基-9H-吡唑-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:429.28g/mol。

[0650] 实施例 33:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)哌啶-2-酮

[0651] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:408.04g/mol。

[0652] 实施例 34:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[0653] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.58\text{min.}$; $[M+H]^+$:396.07g/mol。

[0654] 实施例 35:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[0655] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 2-苯基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:408.99g/mol。

[0656] 实施例 36:1-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0657] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 2-溴吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.75\text{min.}$; $[M+H]^+$:404.91g/mol。

[0658] 实施例 37:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0659] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 2-氟-3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:421.00g/mol。

- [0660] 实施例 38 :1-[(2,2'-联吡啶-6-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮
- [0661] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 [2,2'-联吡啶]-6-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.58\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.99g/mol。
- [0662] 实施例 39 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮
- [0663] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 6-(噻唑-2-基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.94g/mol。
- [0664] 实施例 40 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-5-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮
- [0665] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 2-氟-5-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.66\text{min.}$; $[M+H]^+$:420.83g/mol。
- [0666] 实施例 41 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮
- [0667] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 4-氟-3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$:420.97g/mol。
- [0668] 实施例 42 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)哌啶-2-酮
- [0669] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 3-(噻唑-5-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.08g/mol。
- [0670] 实施例 43 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮
- [0671] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.11g/mol。
- [0672] 实施例 44 :1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮
- [0673] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.13g/mol。
- [0674] 实施例 45 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮
- [0675] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 3-(噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.07g/mol。
- [0676] 实施例 46 :1-(3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮
- [0677] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.71\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.08g/mol。

[0678] 实施例 47 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)哌啶-2-酮

[0679] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:397.01g/mol。

[0680] 实施例 48 :1-(2-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0681] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 2-氯-5-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.74\text{min.}$; $[M+H]^+$:437.10g/mol。

[0682] 实施例 49 :1-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0683] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 3-氯-5-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:437.10g/mol。

[0684] 实施例 50 :1-[(2,2'-联吡啶)-4-基甲基]-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0685] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 [2,2'-联吡啶]-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.59\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.97g/mol。

[0686] 实施例 51 :1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0687] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.97g/mol。

[0688] 实施例 52 :1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0689] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.12g/mol。

[0690] 实施例 53 :6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0691] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与市售 3-(噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.86g/mol。

[0692] 实施例 54 :6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[0693] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.71\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.95g/mol。

[0694] 实施例 55 :6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0695] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与市售 3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合

物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.52\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.81g/mol。

[0696] 实施例 56 :6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[0697] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与市售 2-苯基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.74\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.83g/mol。

[0698] 实施例 57 :1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)哌啶-2-酮

[0699] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.86g/mol。

[0700] 实施例 58 :6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)哌啶-2-酮

[0701] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与 2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; $[M+H]^+$:397.76g/mol。

[0702] 实施例 59 :6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0703] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与 4-氟-3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.58\text{min.}$; $[M+H]^+$:421.83g/mol。

[0704] 实施例 60 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)哌啶-2-酮

[0705] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)戊酸甲酯与市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛的反应制备。用制备型 HPLC 随后的纯化目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.34g/mol。

[0706] 实施例 61 :6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0707] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与市售 3-(噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.52\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.72g/mol。

[0708] 实施例 62 :6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[0709] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.54\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.76g/mol。

[0710] 实施例 63 :6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[0711] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与市售 3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.42\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.73g/mol。

[0712] 实施例 64 :6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[0713] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与市售 2-苯基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.56\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.95g/mol。

[0714] 实施例 65 :1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮

[0715] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.64\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.86g/mol。

[0716] 实施例 66 :1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮

[0717] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.49\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.79g/mol。

[0718] 实施例 67 :1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮

[0719] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.52\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.71g/mol。

[0720] 实施例 68 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)哌啶-2-酮

[0721] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)戊酸甲酯与市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛反应的制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.64\text{min.}$; $[M+H]^+$:402.69g/mol。

[0722] 实施例 69 :1-((6-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0723] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 6-(二氟甲氧基)-5-甲基吡啶-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:406.88g/mol。

[0724] 实施例 70 :1-((5-环丙基-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0725] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 5-环丙基-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:432.88g/mol。

[0726] 实施例 71 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[0727] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与市售 2-甲基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:346.85g/mol。

[0728] 实施例 72 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0729] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.24g/mol。

[0730] 实施例 73 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0731] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 4-苯氧基苄甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$:432.27g/mol。

[0732] 实施例 74 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0733] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-苯氧基苄甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$:432.27g/mol。

[0734] 实施例 75 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0735] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 2-萘甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$:390.17g/mol。

[0736] 实施例 76 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-1-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0737] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 1-萘甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:390.16g/mol。

[0738] 实施例 77 :1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0739] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 [1,1'-联苯]-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.23g/mol。

[0740] 实施例 78 :1-([1,1'-联苯]-2-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0741] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 [1,1'-联苯]-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.24g/mol。

[0742] 实施例 79 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0743] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售喹啉-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; $[M+H]^+$:391.16g/mol。

[0744] 实施例 80 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-3-基甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0745] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售喹啉-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; $[M+H]^+$:391.18g/mol。

[0746] 实施例 81 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0747] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 2-苯基吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.21g/mol。

[0748] 实施例 82 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0749] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 6-苯基吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.22g/mol。

[0750] 实施例 83 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0751] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(嘧啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:418.38g/mol。

[0752] 实施例 84 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0753] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.67\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.04g/mol。

[0754] 实施例 85 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0755] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.29\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.10g/mol。

[0756] 实施例 86 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0757] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 9-甲基-9H-吡唑-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.49\text{min.}$; $[M+H]^+$:443.14g/mol。

[0758] 实施例 87 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0759] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(吡啶-3-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.19\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.16g/mol。

[0760] 实施例 88 : 7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0761] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(哌啶-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.10g/mol。

[0762] 实施例 89 : 1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0763] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化

合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:441.11g/mol。

[0764] 实施例 90:1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0765] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.53\text{min.}$; $[M+H]^+$:430.13g/mol。

[0766] 实施例 91:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0767] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.37\text{min.}$; $[M+H]^+$:437.10g/mol。

[0768] 实施例 92:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-苯基吡啶-3-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0769] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 5-苯基吡啶-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.26\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.20g/mol。

[0770] 实施例 93:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0771] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(吡咯烷-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.48\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.18g/mol。

[0772] 实施例 94:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0773] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛的反应制备。用制备型 HPLC 随后的纯化目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.27\text{min.}$; $[M+H]^+$:405.81g/mol。

[0774] 实施例 95:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0775] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 2-甲基苯并[d]噻唑-5-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 I): $t_R=1.23\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.11g/mol。

[0776] 实施例 96:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0777] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(吡啶-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.01g/mol。

[0778] 实施例 97:1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0779] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 3-(1H-吡唑-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:406.12g/mol。

[0780] 实施例 98:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0781] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与市售 2-苯基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.12g/mol。

[0782] 实施例 99:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0783] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 3-(噻唑-5-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.08g/mol。

[0784] 实施例 100:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0785] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:437.13g/mol。

[0786] 实施例 101:1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0787] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.88\text{min.}$; $[M+H]^+$:407.09g/mol。

[0788] 实施例 102:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0789] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 3-(噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.08g/mol。

[0790] 实施例 103:1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0791] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:407.11g/mol。

[0792] 实施例 104:1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮

[0793] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯和 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:407.07g/mol。

[0794] 实施例 105:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[0795] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.03g/mol。

[0796] 实施例 106 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0797] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 2-氟-3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.72\text{min.}$; $[M+H]^+$:435.13g/mol。

[0798] 实施例 107 :7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0799] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(2,6-二甲氧基苯基)己酸甲酯与 4-氟-3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.74\text{min.}$; $[M+H]^+$:435.13g/mol。

[0800] 实施例 108 :1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0801] 根据所述的通用步骤 3(GP3),通过 4-氧代-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售(4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.08\text{min.}$; $[M+H]^+$:425.72g/mol。

[0802] 实施例 109 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯烷-2-酮

[0803] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售喹啉-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.55\text{min.}$; $[M+H]^+$:363.35g/mol。

[0804] 实施例 110 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮

[0805] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售喹啉-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.57\text{min.}$; $[M+H]^+$:363.36g/mol。

[0806] 实施例 111 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-酮

[0807] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 2-萘甲醛反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:362.35g/mol。

[0808] 实施例 112 :1-((5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0809] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯的反应制备,用 5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:413.32g/mol。

[0810] 实施例 113 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0811] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售[1,1'-联苯]-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$:388.11g/mol。

[0812] 实施例 114 :1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0813] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售[1,1'-联苯]-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$:388.12g/mol。

[0814] 实施例 115:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0815] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 3-(吡啶-3-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.57\text{min.}$; $[M+H]^+$:389.36g/mol。

[0816] 实施例 116:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-1-基甲基)吡咯烷-2-酮

[0817] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 1-萘甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:362.17g/mol。

[0818] 实施例 117:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)吡咯烷-2-酮

[0819] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 3-苯氧基苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:404.17g/mol。

[0820] 实施例 118:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)吡咯烷-2-酮

[0821] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 4-苯氧基苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:404.15g/mol。

[0822] 实施例 119:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0823] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.60\text{min.}$; $[M+H]^+$:389.15g/mol。

[0824] 实施例 120:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[0825] 根据所述的通用步骤 2(GP2),4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与 2-苯基吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$:389.16g/mol。

[0826] 实施例 121:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[0827] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与 6-苯基吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$:389.14g/mol。

[0828] 实施例 122:1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0829] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$:402.39g/mol。

[0830] 实施例 123:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0831] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸

乙酯与市售 3-(吡咯烷-1-基)苯甲醛反应。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:395.20g/mol。

[0832] 实施例 124:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0833] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 3-(噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:395.12g/mol。

[0834] 实施例 125:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0835] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.15g/mol。

[0836] 实施例 126:1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0837] 根据所述的通用步骤 2(GP2),4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 3-(1H-吡唑-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$:378.17g/mol。

[0838] 实施例 127:1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0839] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:401.83g/mol。

[0840] 实施例 128:1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[0841] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售苯并[d]噻唑-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:369.10g/mol。

[0842] 实施例 129:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0843] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 3-(哌啶-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.57\text{min.}$; $[M+H]^+$:394.99g/mol。

[0844] 实施例 130:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[0845] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售 6-(哌啶-1-基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$:396.00g/mol。

[0846] 实施例 131:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(萘-2-基甲基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0847] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 2-萘甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:376.02g/mol。

[0848] 实施例 132:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)吡咯

烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0849] 根据所述的通用步骤1(GP1),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售3-(噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.16g/mol。

[0850] 实施例133:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0851] 根据所述的通用步骤1(GP1),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.22g/mol。

[0852] 实施例134:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(哌啶-1-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0853] 所述的通用步骤1(GP1),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售3-(哌啶-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.11g/mol。

[0854] 实施例135:1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0855] 根据所述的通用步骤2(GP2),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售3-(1H-吡唑-1-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.18g/mol。

[0856] 实施例136:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0857] 根据所述的通用步骤2(GP2),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯与市售3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:394.03g/mol。

[0858] 实施例137:1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0859] 根据所述的通用步骤2(GP2),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.03g/mol。

[0860] 实施例138:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0861] 根据所述的通用步骤2(GP2),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与6-苯基吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.00g/mol。

[0862] 实施例139:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-苯基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0863] 根据所述的通用步骤2(GP2),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与2-苯基吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:402.99g/mol。

[0864] 实施例 140 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0865] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.64\text{min.}$; $[M+H]^+$:402.99g/mol。

[0866] 实施例 141 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(吡啶-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0867] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-(吡啶-3-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.00g/mol。

[0868] 实施例 142 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(嘧啶-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0869] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-(嘧啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.86g/mol。

[0870] 实施例 143 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0871] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:408.01g/mol。

[0872] 实施例 144 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0873] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.03g/mol。

[0874] 实施例 145 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0875] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 2-苯基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.09g/mol。

[0876] 实施例 146 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0877] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-氟-3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$:421.11g/mol。

[0878] 实施例 147 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0879] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(噻唑-5-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:408.98g/mol。

[0880] 实施例 148:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0881] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.09g/mol。

[0882] 实施例 149:1-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0883] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.05g/mol。

[0884] 实施例 150:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0885] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.03g/mol。

[0886] 实施例 151:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0887] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:397.02g/mol。

[0888] 实施例 152:1-(3-氯-5-(吡啶-2-基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0889] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-氯-5-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$:437.09g/mol。

[0890] 实施例 153:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-(吡啶-2-基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0891] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 4-氟-3-(吡啶-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.72\text{min.}$; $[M+H]^+$:421.08g/mol。

[0892] 实施例 154:1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0893] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.88g/mol。

[0894] 实施例 155:1-((6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0895] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸

乙酯与 6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.10g/mol。

[0896] 实施例 156:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0897] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:410.08g/mol。

[0898] 实施例 157:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)哌啶-2-酮

[0899] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-氟苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+$:344.22g/mol。

[0900] 实施例 158:1-(4-氯苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0901] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-氯苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:360.18g/mol。

[0902] 实施例 159:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-2-酮 [00903]
根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.72\text{min.}$; $[M+H]^+$:356.26g/mol。

[0904] 实施例 160:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0905] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 4-(溴甲基)-2-氟-1-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:428.21g/mol。

[0906] 实施例 161:1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0907] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 4-(溴甲基)-2-氯-1-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:444.11g/mol。

[0908] 实施例 162:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((三氟甲基)硫基)苄基)哌啶-2-酮

[0909] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 (4-(溴甲基)苄基)(三氟甲基)硫烷的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:426.20g/mol。

[0910] 实施例 163:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-2-酮

[0911] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:394.17g/mol。

[0912] 实施例 164:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-苯氧基苄基)哌啶-2-酮

[0913] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-苯氧基苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。

LC-MS(条件E): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.72g/mol。

[0914] 实施例 165:1-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0915] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(二氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.16g/mol。

[0916] 实施例 166:1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0917] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 5-(氯甲基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.71\text{min.}$; $[M+H]^+$:369.68g/mol。

[0918] 实施例 167:6-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0919] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(4-氯-2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:444.09g/mol。

[0920] 实施例 168:1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0921] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(4-(溴甲基)苄基)-1H-吡唑的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.16g/mol。

[0922] 实施例 169:1-(4-(1H-吡咯-1-基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0923] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(4-(溴甲基)苄基)-1H-吡咯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:391.18g/mol。

[0924] 实施例 170:1-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0925] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 5-(溴甲基)苯并[c][1,2,5]噁二唑的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.74\text{min.}$; $[M+H]^+$:368.1g/mol。

[0926] 实施例 171:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)哌啶-2-酮

[0927] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 2-(氯甲基)-6-甲氧基萘的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:406.18g/mol。

[0928] 实施例 172:1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-6-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0929] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,4,6-三甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件D): $t_R=1.10\text{min.}$; $[M+H]^+$:439.78g/mol。

[0930] 实施例 173:6-(2,6-二甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮(立体异构体混合物)

[0931] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-2-酮与

市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.13\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.91g/mol。

[0932] 实施例 174:6-(2,6-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0933] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.14\text{min.}$; $[M+H]^+$:437.96g/mol。

[0934] 实施例 175:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0935] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-3-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.10\text{min.}$; $[M+H]^+$:410.4g/mol。

[0936] 实施例 176:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(2-氟乙氧基)苄基)哌啶-2-酮

[0937] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 1-(溴甲基)-4-(2-氟乙氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 F): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:388.23g/mol。

[0938] 实施例 177:1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0939] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.03\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.53g/mol。

[0940] 实施例 178:1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0941] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.05\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.75g/mol。

[0942] 实施例 179:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮

[0943] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-3-苯氧基苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.12\text{min.}$; $[M+H]^+$:418.79g/mol。

[0944] 实施例 180:1-(苯并呋喃-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0945] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 2-(溴甲基)苯并呋喃的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 F): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:366.15g/mol。

[0946] 实施例 181:1-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0947] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 2-(溴甲基)苯并[b]噻吩的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 F): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:382.22g/mol。

[0948] 实施例 182:1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0949] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 5-(溴

甲基)-2, 2-二氟苯并[d][1, 3]二氧杂环戊烯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$: 406.17g/mol。

[0950] 实施例 183: 1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0951] 根据所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 2-(溴甲基)-6-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$: 393.19g/mol。

[0952] 实施例 184: 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)哌啶-2-酮(立体异构体混合物)

[0953] 根据所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 1-(1-溴乙基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 424.23g/mol。

[0954] 实施例 185: 1-(1-(5-氯-6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)乙基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮(立体异构体混合物)

[0955] 根据所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 5-(1-溴乙基)-3-氯-2-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$, $[M+H]^+$: 441.23g/mol; $t_R=0.91\text{min.}$, $[M+H]^+$: 441.22g/mol(非对映体)。

[0956] 实施例 186: 6-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙基)哌啶-2-酮(立体异构体混合物)

[0957] 根据所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 1-(1-溴丙基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$: 438.22g/mol。

[0958] 实施例 187: 1-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0959] 根据所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 2-(溴甲基)-5-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 B): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$: 393.28g/mol。

[0960] 实施例 188: 1-((4-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0961] 所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 2-(溴甲基)-4-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$: 393.12g/mol。

[0962] 实施例 189: 1-([1, 1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0963] 根据所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 3-(溴甲基)-1, 1'-联苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$: 402.16g/mol。

[0964] 实施例 190: 1-([1, 1'-联苯]-2-基甲基)-6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[0965] 根据所述的通用步骤 4(GP4), 通过 6-(2, 6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售

2-(溴甲基)-1,1'-联苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:402.15g/mol。

[0966] 实施例 191:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(2-苯氧基苄基)哌啶-2-酮

[0967] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与市售 1-(溴甲基)-2-苯氧基苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:418.01g/mol。

[0968] 实施例 192:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((6-苯氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-2-酮

[0969] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮与 5-(溴甲基)-2-苯氧基吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:419.25g/mol。

[0970] 实施例 193:7-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[0971] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 7-(2,6-二甲氧基苯基)氮杂环庚烷-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.20g/mol。

[0972] 实施例 194:5-(2-乙氧基苯基)-1-(4-氟苄基)吡咯烷-2-酮

[0973] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2-乙氧基苯基)吡咯烷-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-氟苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.01\text{min.}$; $[M+H]^+$:313.99g/mol。

[0974] 实施例 195:5-(2-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0975] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2-乙氧基苯基)吡咯烷-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=1.08\text{min.}$; $[M+H]^+$:379.99g/mol。

[0976] 实施例 196:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[0977] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:396.00g/mol。

[0978] 实施例 197:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-氟苄基)吡咯烷-2-酮

[0979] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮与市售 1-(溴甲基)-4-氟苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.71\text{min.}$; $[M+H]^+$:330.24g/mol。

[0980] 实施例 198:1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0981] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮与市售 1-(溴甲基)-3-(二氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 F): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:392.16g/mol。

[0982] 实施例 199:1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0983] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮与 5-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 F): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.28g/mol。

[0984] 实施例 200:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0985] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮与市售 1-(溴甲基)-3-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:410.18g/mol。

[0986] 实施例 201:1-((6-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0987] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮与 2-(溴甲基)-6-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.19g/mol。

[0988] 实施例 202:1-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0989] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮与 4-(溴甲基)-2-(二氟甲氧基)-吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.19g/mol。

[0990] 实施例 203:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0991] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮与 1-(1-溴丙基)-4-(三氟甲氧基)苯的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$:438.28g/mol。

[0992] 实施例 204:1-((4-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[0993] 根据所述的通用步骤 4(GP4),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮与 2-(溴甲基)-4-(二氟甲氧基)吡啶的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.67\text{min.}$; $[M+H]^+$:393.08g/mol。

[0994] 实施例 205:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-乙氧基苄基)哌啶-2-酮 [00995] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)哌啶-2-酮与市售溴乙烷的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$:370.17g/mol。

[0996] 实施例 206:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-异丙氧基苄基)哌啶-2-酮

[0997] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)哌啶-2-酮与市售 2-溴丙烷的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:384.28g/mol。

[0998] 实施例 207:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-丙氧基苄基)哌啶-2-酮

[0999] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)哌啶-2-酮与市售 1-溴丙烷的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合

物。LC-MS(条件E): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:384.19g/mol。

[1000] 实施例 208:1-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[1001] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)哌啶-2-酮与市售(溴甲基)环丙烷的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$:396.27g/mol。

[1002] 实施例 209:6-(2-(3-羟基丙氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1003] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售 3-溴丙烷-1-醇的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.75\text{min.}$; $[M+H]^+$:454.20g/mol。

[1004] 实施例 210:6-(2-(环丙基甲氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1005] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售(溴甲基)环丙烷的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:449.76g/mol。

[1006] 实施例 211:6-(2-甲氧基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1007] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售 1-溴-2-甲氧基乙烷的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:454.25g/mol。

[1008] 实施例 212:6-(2-乙氧基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1009] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售碘乙烷的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.17g/mol。

[1010] 实施例 213:6-(2-(2-羟基乙氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1011] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售 2-溴乙醇的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+$:440.15g/mol。

[1012] 实施例 214:6-(2-(2,3-二羟基丙氧基)-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1013] 根据所述的通用步骤 7(GP7),通过 6-(2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售 3-氯丙烷-1,2-二醇的 O-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件E): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+$:470.28g/mol。

[1014] 实施例 215:6-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1015] 根据所述的通用步骤 8(GP8),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售碘甲烷的 C-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目

标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:438.17g/mol。

[1016] 实施例 216 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮(立体异构体混合物)

[1017] 根据所述的通用步骤 8(GP8),通过 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮与市售碘甲烷的 C-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.22g/mol。

[1018] 实施例 217 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1019] 根据所述的通用步骤 8(GP8),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮与市售碘甲烷的 C-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 G): $t_R=1.07\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.22g/mol。

[1020] 实施例 218 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(立体异构体混合物)

[1021] 根据所述的通用步骤 8(GP8),通过 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮与市售碘代甲烷的 C-烷基化反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 G): $t_R=1.03\text{min.}$; $[M+H]^+$:410.02g/mol。

[1022] 实施例 219 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-(噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[1023] 将 1-((2-溴吡啶-4-基)甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮(43mg; 0.10mmol,对应于实施例 36 的化合物)、市售 2-(三丁基甲锡烷基)噻唑(144mg; 0.38mmol)、和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7.5mg; 0.01mmol) 在无水 THF(3ml) 中的混合物,在氮气环境下,加热至 75℃ 进行 24 小时。冷却至室温后,加入水和 AcOEt。将分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.75\text{min.}$; $[M+H]^+$:410.00g/mol。

[1024] 实施例 220 :6-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1025] 用市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:398.09g/mol。

[1026] 实施例 221 :6-(2-氯-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1027] 用市售 2-氯-6-甲氧基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:414.08g/mol。

[1028] 实施例 222 :6-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1029] 市售 2-甲氧基-6-甲基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:394.17g/mol。

[1030] 实施例 223 :6-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1031] 用市售 2-甲氧基-6-(三氟甲基)苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据

所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:448.22g/mol。

[1032] 实施例 224 :6-(2,6-二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1033] 用市售 2,6-二氟苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:385.65g/mol。

[1034] 实施例 225 :6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1035] 用市售 2,6-二氟-4-甲氧基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.08g/mol。

[1036] 实施例 226 :6-(2,6-二氟-3-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1037] 用市售 2,6-二氟-3-甲基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:400.1g/mol。

[1038] 实施例 227 :6-(2-氟-6-(三氟甲基)苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1039] 用市售 2-氟-6-(三氟甲基)苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:436.26g/mol。

[1040] 实施例 228 :6-(2,6-二氯苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1041] 用市售 2,6-二氯苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.75g/mol。

[1042] 实施例 229 :6-(2-氯-6-氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1043] 用市售 2-氯-6-氟苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:401.82g/mol。

[1044] 实施例 230 :6-(2-异丙氧基-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1045] 用市售 2-异丙氧基-6-甲氧基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:438.21g/mol。

[1046] 实施例 231 :6-(2,6-二乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1047] 用 2,6-二乙氧基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:438.27g/mol。

[1048] 实施例 232 :6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1049] 用 4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:428.3g/mol。

[1050] 实施例 233 :6-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1051] 用市售 2,6-二甲氧基-4-甲基苯甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.12g/mol。

[1052] 实施例 234 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(4-氟-2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[1053] 用 4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛和市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:419.92g/mol。

[1054] 实施例 235 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(6-甲氧基-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)哌啶-2-酮

[1055] 用 6-甲氧基-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-甲醛和市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛根据所述的通用步骤 5(GP5) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$; $[M+H]^+$:426.91g/mol。

[1056] 实施例 236 :6-(2-甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)哌啶-2-酮

[1057] 用市售萘-2-基甲胺和市售 2-甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 H): $t_R=1.35\text{min.}$; $[M+H]^+$:346.35g/mol。

[1058] 实施例 237 :6-(2-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1059] 用市售(4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和市售 2-甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 H): $t_R=1.37\text{min.}$; $[M+H]^+$:379.75g/mol。

[1060] 实施例 238 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(萘-2-基甲基)哌啶-2-酮

[1061] 用市售萘-2-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 H): $t_R=1.35\text{min.}$; $[M+H]^+$:375.79g/mol。

[1062] 实施例 239 :1-(萘-2-基甲基)-6-(2-(三氟甲基)苯基)哌啶-2-酮

[1063] 用市售萘-2-基甲胺和市售 2-(三氟甲基)苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 H): $t_R=1.46\text{min.}$; $[M+H]^+$:383.8g/mol。

[1064] 实施例 240 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)甲基)哌啶-2-酮

[1065] 用(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.53\text{min.}$; $[M+H]^+$:381.15g/mol。

[1066] 实施例 241 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)哌啶-2-酮

[1067] 用市售 (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.76\text{min.}$; $[M+H]^+$: 379.12g/mol。

[1068] 实施例 242 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)哌啶-2-酮

[1069] 用市售咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.50\text{min.}$; $[M+H]^+$: 366.12g/mol。

[1070] 实施例 243 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)哌啶-2-酮

[1071] 用市售 (1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基) 甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$: 381.09g/mol。

[1072] 实施例 244 :1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮

[1073] 用市售 [1,1'-联苯]-4-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$: 401.85g/mol。

[1074] 实施例 245 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)哌啶-2-酮

[1075] 用市售 (4-(吡咯烷-1-基)苄基) 甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.62\text{min.}$; $[M+H]^+$: 395.25g/mol。

[1076] 实施例 246 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1077] 用市售 (4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基) 甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$: 424.08g/mol。

[1078] 实施例 247 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)哌啶-2-酮

[1079] 用市售 (1-甲基-1H-吡啶-2-基) 甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$: 379.31g/mol。

[1080] 实施例 248 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(甲基磺酰基)苄基)哌啶-2-酮

[1081] 用市售 (4-(甲基磺酰基)苄基) 甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛所述的通用步骤 6(GP6) 制备。用制备型 HPLC 随后的纯化目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$: 404.07g/mol。

[1082] 实施例 249 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲基)哌啶-2-酮

[1083] 用 (2- 甲基苯并 [d] 噻唑 -5- 基) 甲胺和市售 2,6- 二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.70\text{min.}$; $[M+H]^+$: 381.27g/mol。

[1084] 实施例 250: 1-(苯并 [b] 噻吩 -5- 基甲基) -6-(2,6- 二甲氧基苯基) 哌啶 -2- 酮

[1085] 用市售苯并 [b] 噻吩 -5- 基甲胺用市售 2,6- 二甲氧基苯甲醛根据所述的通用步骤 6(GP6) 制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$: 382.09g/mol。

[1086] 实施例 251: 6-(2- 乙氧基苯基) -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶 -2- 酮

[1087] 合成实施例化合物 251 的详尽描述是在第 B. 6. 1 节中与通用步骤 9(GP9) 的描述相对应的部分。

[1088] 用 6- 氧代 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) -1,4,5,6- 四氢吡啶 -2- 基二苯基磷酸酯和市售 (2- 乙氧基苯基) 硼酸根据所述的通用步骤 9(GP9) 制备。随后氢化, 并用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$: 394.22g/mol。

[1089] 实施例 252: 1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) -6-(2-(三氟甲氧基) 苯基) 哌啶 -2- 酮

[1090] 用 6- 氧代 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) -1,4,5,6- 四氢吡啶 -2- 基二苯基磷酸酯和市售 (2-(三氟甲氧基) 苯基) 硼酸根据所述的通用步骤 9(GP9) 制备。随后的氢化, 并用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$: 433.70g/mol。

[1091] 实施例 253: 外消旋 -(3S*, 5S*) -5-(2,6- 二甲氧基苯基) -3- 羟基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1092] 在第 B. 7. 2 节中与通用步骤 10B(GP10B) 的描述相对应的部分描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$: 412.27g/mol。

[1093] 实施例 254: 外消旋 -(3S*, 5S*) -5-(2,6- 二甲氧基苯基) -3- 甲氧基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1094] 在第 B. 7. 3 节中与通用步骤 10C(GP10C) 的描述相对应的部分描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.88\text{min.}$; $[M+H]^+$: 426.19g/mol。

[1095] 实施例 255: 外消旋 -(3R*, 5S*) -5-(2,6- 二甲氧基苯基) -3- 氟 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1096] 用外消旋 -(3S*, 5S*) -5-(2,6- 二甲氧基苯基) -3- 羟基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮根据通用步骤 10I(GP10I) 制备 (在第 B. 7. 2 节中描述的合成)。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$: 414.08g/mol。

[1097] 实施例 256: 5-(2,6- 二甲氧基苯基) -3,3- 二氟 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1098] 在第 B. 7. 7 节中与通用步骤 10G(GP10G) 描述相对应的部分描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$: 432.22g/mol。

[1099] 实施例 257: 外消旋 -(3R*, 5S*) 3- 氯 -5-(2,6- 二甲氧基苯基) -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1100] 在第 B. 7. 4 节中与通用步骤 10D(GP10D) 描述相对应的部分描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$: 430.20g/mol。

[1101] 实施例 258: 外消旋 -(3R*, 5S*) -5-(2,6- 二甲氧基苯基) -3- 羟基 -1-(4-(三氟

甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1102] 在第 B. 7. 6 节中与通用步骤 10F(GP10F) 描述相对应的部分描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$: 412.10g/mol。

[1103] 实施例 259: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1104] 在第 B. 7. 8 节中与通用步骤 10H(GP10H) 描述相对应的部分描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 410.27g/mol。

[1105] 实施例 260: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1106] 在第 B. 7. 9 节中与通用步骤 10I(GP10I) 描述相对应的部分描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 414.12g/mol。

[1107] 实施例 261: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1108] 根据通用步骤 10D(GP10D), 使用外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮制备(第 B. 7. 6 节中描述的合成)。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 430.12g/mol。

[1109] 实施例 262: 外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲氧基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1110] 根据通用步骤 10C(GP10C), 使用外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮制备(第 B. 7. 6 节中描述的合成)。LC-MS(条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$; $[M+H]^+$: 426.17g/mol。

[1111] 实施例 263: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-乙基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1112] 根据通用步骤 10H(GP10H), 使用 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2, 3-二酮(与通用步骤 10A 相对应的第 B. 7. 1 节中描述的合成) 和市售乙基三苯基溴化磷制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$: 424.31g/mol。

[1113] 实施例 264: 外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2, 6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1114] 在与通用步骤 10E(GP10E) 的描述相对应的第 B. 7. 5 节中描述了其制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 410.32g/mol。

[1115] 实施例 265: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1116] 根据通用步骤 10A(GP10A) 和通用步骤 10B(GP10B), 使用市售(4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺、市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛、和市售草酰乙酸二乙酯钠盐的反应制备。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$: 400.22g/mol。

[1117] 实施例 266: 5-(2, 6-二甲氧基苯基)-4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吗啉-3-酮

[1118] 与通用步骤 12(GP12) 的描述相对应的第 B. 9 节详细描述了实施例化合物 266 的合成。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 E): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$: 412.06g/mol。

[1119] 实施例 267 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-2-酮

[1120] 与通用步骤 GP11A、GP11B、GP11C 的描述相对应的第 B.8 节描述其制备。LC-MS(条件 D): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$: 411.13g/mol。

[1121] 实施例 268 :6-(2,6-二甲氧基苯基)-4-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌嗪-2-酮

[1122] 将冷却至 0℃ 的 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-哌嗪-2-酮 (106mg; 0.25mmol) 在无水 THF (1.5ml) 中的溶液, 用 CH_3I (33mg; 0.23mmol) 在无水 THF (0.5ml) 中的溶液处理。将所得混合物慢慢温热至室温, 然后在室温下搅拌 15 小时。加入盐水, 然后用 AcOEt (3×20ml) 萃取该混合物。将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 D): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$: 425.02g/mol。

[1123] 实施例 269 :6-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1124] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 通过 5-氨基-5-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)戊酸甲酯和市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.74\text{min.}$; $[M+H]^+$: 424.92g/mol。

[1125] 实施例 270 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)哌啶-2-酮

[1126] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 通过 5-氨基-5-(4,6-二甲氧基-5-基)戊酸甲酯与市售 [1,1'-联苯基]-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$: 403.96g/mol。

[1127] 实施例 271 :6-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[1128] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 通过 5-氨基-5-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)戊酸甲酯与市售 2-苯基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$: 410.79g/mol。

[1129] 实施例 272 :6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1130] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 通过 5-氨基-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)戊酸甲酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$: 420.98g/mol。

[1131] 实施例 273 :1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)哌啶-2-酮

[1132] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 通过 5-氨基-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)戊酸甲酯与市售 [1,1'-联苯基]-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$: 400.01g/mol。

[1133] 实施例 274 :7-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[1134] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 由 6-氨基-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)己酸甲

酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.59\text{min.}$; $[M+H]^+$:438.09g/mol。

[1135] 实施例 275:1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-7-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)氮杂环庚烷-2-酮

[1136] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)己酸甲酯与市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.99g/mol。

[1137] 实施例 276:7-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[1138] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)己酸甲酯与市售 9-甲基-9H-吡唑-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.68\text{min.}$; $[M+H]^+$:444.02g/mol。

[1139] 实施例 277:7-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)氮杂环庚烷-2-酮

[1140] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 6-氨基-6-(3,5-二甲氧基吡啶-4-基)己酸甲酯与市售 2-苯基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.86g/mol。

[1141] 实施例 278:6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((2-苯氧基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[1142] 根据所述的通用步骤 1(GP1),通过 5-氨基-5-(2,6-二甲氧基苯基)戊酸甲酯与 2-苯氧基噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.82g/mol。

[1143] 实施例 279:6-(6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑-7-基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮

[1144] 将 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮(500mg;1.32mmol,对应于实施例 4 的化合物)和乙酸(1.65ml)的混合物加热至 60℃,并逐滴加入 65%硝酸 HNO_3 (2.33ml)。将得到的混合物在 60℃下再搅拌 10min。冷却至室温后,依次加入冰、25% NH_4OH 水溶液和 DCM。将分离的水层进一步用 DCM 萃取。将混合的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。随后由 FC(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到 6-(2,6-二甲氧基-3-硝基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮,为黄橙色固体(363mg;65%)。LC-MS(条件 A): $t_R=0.61\text{min.}$; $[M+H]^+$:422.07g/mol。

[1145] 将 6-(2,6-二甲氧基-3-硝基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮(403mg;0.95mmol)在无水 DCM(9ml)中的溶液,在室温下,逐滴用三溴化硼 BBr_3 (1M 在 DCM 中,4.4ml,4.4mmol)溶液处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 17 小时。加入水和冰,并将分离出的水层用 DCM 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。随后用 FC(DCM/MeOH=30/1)纯化,得到 6-(2-羟基-6-甲氧基-3-硝基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮,为黄色固体(340mg;87%)。LC-MS(条件 A): $t_R=0.60\text{min.}$; $[M+H]^+$:407.82g/mol。

[1146] 将 6-(2-羟基-6-甲氧基-3-硝基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮

(340mg ;0.83mmol)、和 10% Pd(C) (34mg ;10 重量%) 在无水 MeOH(15ml) 中的混合物,在氢气环境下 (1 大气压),在室温下搅拌 5.5 小时。用硅藻土垫过滤,在减压下浓缩至干,再在 HV 下干燥,得到 6-(3-氨基-2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮,为红色固体 (302mg ;96%)。LC-MS(条件 A): t_R =0.41min.; $[M+H]^+$:378.38g/mol。

[1147] 将 6-(3-氨基-2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮 (100mg ;0.26mmol)、市售 p-TsOH(2mg ;0.01mmol) 和市售原乙酸三乙酯 (290mg ;1.69mmol) 的混合物,回流 (100℃) 25min.。冷却至室温后,加入 AcOEt,将得到的混合物用硅藻土垫过滤。然后将滤液用水和盐水洗涤,并将混合的水层进一步用 AcOEt 萃取。然后将混合的有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。随后由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): t_R =0.54min.; $[M+H]^+$:401.73g/mol。

[1148] 实施例 280 :6-(6-甲氧基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮

[1149] 将 6-(3-氨基-2-羟基-6-甲氧基苯基)-1-(喹啉-2-基甲基)哌啶-2-酮 (100mg ;0.26mmol,其合成如实施例 279 所描述)、市售 p-TsOH(2mg ;0.01mmol)、和市售原甲酸三乙酯 (264mg ;1.69mmol) 的混合物,回流 (100℃) 1 小时。冷却至室温后,加入 AcOEt,并将得到的混合物用硅藻土垫过滤。然后将滤液用水和盐水洗涤,并将混合的水层进一步用 AcOEt 萃取。然后将混合的有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。随后由 FC(DCM/MeOH=20/1) 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): t_R =0.53min.; $[M+H]^+$:388.05g/mol。

[1150] 实施例 281 :6-(3-氯-2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1151] 将 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮 (60mg ;0.14mmol,对应于实施例 16 的化合物) 和 NCS(21mg ;0.15mmol) 在无水 DMF (1.5ml) 中的溶液,在氮气环境下,在室温下搅拌 24 小时。加入水 (5ml) 和 AcOEt (10ml),并将分离的有机层用盐水 (5ml) 洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): t_R =0.90min.; $[M+H]^+$:456.94g/mol。

[1152] 实施例 282 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(噻唑-2-基氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1153] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)丁酸甲酯 (400mg ;1.38mmol) 和市售 4-(苄氧基)苯甲醛 (293mg ;1.38mmol) 的反应制备 1-(4-(苄氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮。随后用制备型 HPLC 纯化,得到 1-(4-(苄氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮 (316mg ;55%)。LC-MS(条件 A): t_R =0.91min.; $[M+H]^+$:417.76g/mol。

[1154] 将 1-(4-(苄氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮 (316mg ;0.75mmol) 和 10% Pd(C) (90mg) 在无水 MeOH(4ml) 中的混合物,在氢气环境下 (1 大气压),在室温下搅拌 24 小时。用硅藻土垫过滤,在减压下浓缩至干,再在 HV 下干燥,得到 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)吡咯烷-2-酮,为无色固体 (120mg ;48%)。LC-MS(条件 A): t_R =0.67min.; $[M+H]^+$:328.10g/mol。

[1155] 将 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)吡咯烷-2-酮 (60mg ;0.18mmol)、市售 2-溴噻唑 (60mg ;0.36mmol)、 Cs_2CO_3 (66mg ;0.20mmol)、CuCl (9mg ;0.09mmol)、和市售

2, 2, 6, 6- 四甲基庚烷 -3, 5- 二酮 (34mg ;0. 18mmol) 在无水 NMP (1ml) 中的混合物在微波管中密封, 并用微波照射 (175℃, 10min.)。加入水 (1ml), AcOEt (2ml) 和甲苯 (1ml), 并所得悬浮液用硅藻土垫过滤。将分离的有机层用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0. 79\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 411. 07\text{g/mol}$ 。

[1156] 实施例 283 :6-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-1-(3-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 苄基) 哌啶 -2- 酮

[1157] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 通过 5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-5- 氨基戊酸甲酯与市售 3-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0. 95\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 439. 10\text{g/mol}$ 。

[1158] 实施例 284 :6-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-1-([1, 1'- 联苯]-3- 基甲基) 哌啶 -2- 酮

[1159] 根据所述的通用步骤 1(GP1), 通过 5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-5- 氨基戊酸甲酯与市售 [1, 1'- 联苯]-3- 甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=1. 03\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 417. 81\text{g/mol}$ 。

[1160] 实施例 285 :5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-1-([1, 1'- 联苯]-3- 基甲基) 吡咯烷 -2- 酮

[1161] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-4- 氨基丁酸甲酯与市售 [1, 1'- 联苯]-3- 甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=1. 01\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 403. 91\text{g/mol}$ 。

[1162] 实施例 286 :5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-1-(3-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1163] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-4- 氨基丁酸甲酯与市售 3-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0. 92\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 425. 01\text{g/mol}$ 。

[1164] 实施例 287 :5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1165] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-([1, 1'- 联苯基]-2- 基)-4- 氨基丁酸甲酯与市售 4-(三氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0. 99\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 411. 89\text{g/mol}$ 。

[1166] 实施例 288 :5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-1-((2- 苄基噻唑 -4- 基) 甲基) 吡咯烷 -2- 酮

[1167] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-4- 氨基丁酸甲酯与市售 2- 苄基噻唑 -4- 甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0. 96\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 410. 81\text{g/mol}$ 。

[1168] 实施例 289 :5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-1-([1, 1'- 联苯]-3- 基甲基)-3- 甲基吡咯烷 -2- 酮

[1169] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-4- 氨基 -2- 甲基丁酸乙酯与市售 [1, 1'- 联苯]-3- 甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=1. 05\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ : 417. 80\text{g/mol}$ 。

[1170] 实施例 290 :5-([1, 1'- 联苯]-2- 基)-3- 甲基 -1-(3-(2- 甲基噻唑 -4- 基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1171] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-([1,1'-联苯]-2-基)-4-氨基-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:439.03g/mol。

[1172] 实施例 291:5-[(1,1'-联苯)-2-基]-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1173] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-([1,1'-联苯基]-2-基)-4-氨基-2-甲基丁酸乙酯与市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.03\text{min.}$; $[M+H]^+$:425.99g/mol。

[1174] 实施例 292:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-((4-甲基噻唑-2-基)氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1175] 将 5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基苄基)吡咯烷-2-酮(其制备如实施例 282 所描述,60mg;0.18mmol)、市售 2-溴-4-甲基噻唑(65mg;0.36mmol)、 Cs_2CO_3 (66mg;0.20mmol)、CuCl(9mg;0.09mmol)和市售 2,2,6,6-四甲基哌啶庚烷-3,5-二酮(34mg;0.18mmol)在无水 NMP(1ml)中的混合物在微波管中密封,并用微波照射(175°C,10min.)。加入水(1ml),AcOEt(2ml)和甲苯(1ml),并所得悬浮液用硅藻土垫过滤。将分离的有机层用无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.98g/mol。

[1176] 实施例 293:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1177] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)和 10F(GP10F),使用市售 4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$:399.98g/mol。

[1178] 实施例 294:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氯-6-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1179] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)和 10F(GP10F),使用市售 4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和市售 2-氯-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:415.95g/mol。

[1180] 实施例 295:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1181] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)和 10F(GP10F),使用市售 4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和市售 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯制备-5-甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:409.94g/mol。

[1182] 实施例 296:外消旋-(3R*,5S*)-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1183] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)和 10F(GP10F),使用市售 4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和市售 4-氟-2-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:399.97g/mol。

[1184] 实施例 297:外消旋-(3S*,5S*)-3-氟-5-(2-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1185] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 383.97g/mol。

[1186] 实施例 298: 外消旋-(3S*, 5S*)-3- 氯-5-(2- 甲氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1187] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 399.94g/mol。

[1188] 实施例 299: 外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2- 乙氧基苄基)-3- 羟基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1189] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2- 乙氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$: 396.01g/mol。

[1190] 实施例 300: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2- 乙氧基苄基)-3- 氟-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1191] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2- 乙氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 397.99g/mol。

[1192] 实施例 301: 外消旋-(3S*, 5S*)-3- 氟-5-(2- 氟-6- 甲氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1193] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2- 氟-6- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$; $[M+H]^+$: 401.72g/mol。

[1194] 实施例 302: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2- 氯-6- 甲氧基苄基)-3- 氟-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1195] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2- 氯-6- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$: 417.78g/mol。

[1196] 实施例 303: 外消旋-(3S*, 5S*)-3- 氟-5-(4- 氟-2- 甲氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1197] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 4- 氟-2- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 401.71g/mol。

[1198] 实施例 304: 外消旋-(3S*, 5S*)-3- 氯-5-(2- 乙氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1199] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2- 乙氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$: 413.94g/mol。

[1200] 实施例 305: 外消旋-(3S*, 5S*)-3- 氯-5-(2- 氟-6- 甲氧基苄基)-1-(4-(三氟

甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1201] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$: 417.67g/mol。

[1202] 实施例 306: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氯-6-甲氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1203] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2-氯-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$: 433.71g/mol。

[1204] 实施例 307: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1205] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$: 427.84g/mol。

[1206] 实施例 308: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-5-(4-氟-2-甲氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1207] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 4-氟-2-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 417.67g/mol。

[1208] 实施例 309: 外消旋-(3R*, 5S*)-3-羟基-5-(2-甲氧基-6-甲基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1209] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2-甲氧基-6-甲基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$: 395.97g/mol。

[1210] 实施例 310: 外消旋-(3R*, 5S*)-5-(2-乙氧基-3-氟苄基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1211] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B), 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2-乙氧基-3-氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$: 413.96g/mol。

[1212] 实施例 311: 外消旋-(3R*, 5S*)-5-(3-氟-2,6-二甲氧基苄基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1213] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 3-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$: 429.94g/mol。

[1214] 实施例 312: 外消旋-(3R*, 5S*)-3-羟基-5-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2-酮

[1215] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和市售 2-甲氧基-1-萘甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到

目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:431.90g/mol。

[1216] 实施例 313:外消旋-(3R*,5S*)-5-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1217] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)和 10F(GP10F),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)胺和合成的 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.69g/mol。

[1218] 实施例 314:外消旋-(3R*,5S*)-5-(3-氯-2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1219] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)和 10F(GP10F),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)胺和合成的 3-氯-2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:445.85g/mol。

[1220] 实施例 315:外消旋-(3S*,5S*)-3-氟-5-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1221] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F)和 10I(GP10I),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)胺和市售 2-甲氧基-1-萘甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$:433.67g/mol。

[1222] 实施例 316:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1223] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F)和 10D(GP10D),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)胺和市售 2-甲氧基-1-萘甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$:449.66g/mol。

[1224] 实施例 317:外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1225] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)和 10D(GP10D),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)胺和合成的 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$:435.86g/mol。

[1226] 实施例 318:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-5-(3-氯-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1227] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F)和 10D(GP10D),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)胺和合成的 3-氯-2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:463.84g/mol。

[1228] 实施例 319:外消旋-(3S*,5S*)-5-(3-氯-2,6-二甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1229] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F)和 10I(GP10I),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)胺和合成的 3-氯-2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:447.84g/mol。

[1230] 实施例 320:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-5-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1231] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F)和 10D(GP10D),使

用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:435.86g/mol。

[1232] 实施例 321:外消旋-(3S*,5S*)-5-(3,6-二氟-2-甲氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1233] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F) 和 10I(GP10I),使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 3,6-二氟-2-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:419.85g/mol。

[1234] 实施例 322:外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1235] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B) 和 10D(GP10D),使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和市售 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:427.85g/mol。

[1236] 实施例 323:外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1237] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B) 和 10D(GP10D),使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和市售 4-氟-2-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.67g/mol。

[1238] 实施例 324:外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1239] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B) 和 10D(GP10D),使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.69g/mol。

[1240] 实施例 325:外消旋-(3S*,5S*)-3-氟-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1241] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F) 和 10I(GP10I),使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 2-甲氧基-6-甲基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:397.92g/mol。

[1242] 实施例 326:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1243] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F) 和 10D(GP10D),使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 2-甲氧基-6-甲基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$:413.91g/mol。

[1244] 实施例 327:外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-3-氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1245] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B) 和 10D(GP10D),使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 2-乙氧基-3-氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$:431.80g/mol。

[1246] 实施例 328:外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-5-(3-氟-2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1247] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 3- 氟 -2, 6- 二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$: 447.89g/mol。

[1248] 实施例 329: 外消旋 -(3S*, 5S*)-3- 氯 -5-(2- 乙氧基 -3- 氟苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1249] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 乙氧基 -3- 氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$: 431.87g/mol。

[1250] 实施例 330: 外消旋 -(3S*, 5S*)-3- 氯 -5-(3- 氟 -2, 6- 二甲氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1251] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 3- 氟 -2, 6- 二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 447.86g/mol。

[1252] 实施例 331: 外消旋 -(3S*, 5S*)-5-(2- 乙氧基 -3- 氟苄基)-3- 氟 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1253] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 乙氧基 -3- 氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$: 415.87g/mol。

[1254] 实施例 332: 外消旋 -(3S*, 5S*)-3- 氟 -5-(3- 氟 -2, 6- 二甲氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1255] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 3- 氟 -2, 6- 二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 431.90g/mol。

[1256] 实施例 333: 外消旋 -(3R*, 5S*)-3- 氯 -5-(2- 乙氧基 -6- 氟苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1257] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 乙氧基 -6- 氟代苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$: 431.76g/mol。

[1258] 实施例 334: 外消旋 -(3R*, 5S*)-5-(2- 乙氧基 -6- 氟苄基)-3- 羟基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1259] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 乙氧基 -6- 氟代苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$: 414.37g/mol。

[1260] 实施例 335: 外消旋 -(3R*, 5S*)-5-(2- 乙氧基 -4- 氟苄基)-3- 羟基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1261] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 乙氧基 -4- 氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$: 414.36g/mol。

[1262] 实施例 336: 1-[(1, 1'- 联苯)-3- 基甲基]-5-(2, 6- 二甲氧基苄基)-3, 3- 二氟吡

咯烷-2-酮

[1263] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2) 和 10G (GP10G), 使用市售 [1, 1'-联苯]-3-基甲胺和市售 2, 6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$: 424.41g/mol。

[1264] 实施例 337: 1-([1, 1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2-乙氧基-6-甲氧基苯基)-3, 3-二氟吡咯烷-2-酮

[1265] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2) 和 10G (GP10G), 使用市售 [1, 1'-联苯]-3-基甲胺和合成的 2-乙氧基-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.01\text{min.}$; $[M+H]^+$: 438.45g/mol。

[1266] 实施例 338: 外消旋-(3R*, 5S*)-5-(6-乙氧基-2, 3-二氟苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1267] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10F (GP10F), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 6-乙氧基-2, 3-二氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$: 431.93g/mol。

[1268] 实施例 339: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-5-(6-乙氧基-2, 3-二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1269] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 6-乙氧基-2, 3-二氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$: 450.17g/mol。

[1270] 实施例 340: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(6-乙氧基-2, 3-二氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1271] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 6-乙氧基-2, 3-二氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$: 434.18g/mol。

[1272] 实施例 341: 外消旋-(3R*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1273] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 2-乙氧基-4-氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$: 432.35g/mol。

[1274] 实施例 342: 外消旋-(3S*, 5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1275] 所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10I (GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 2-乙氧基-6-氟代苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$: 416.36g/mol。

[1276] 实施例 343: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1277] 根据所述的通用步骤 10A2 (GP10A2)、10B (GP10B)、10F (GP10F) 和 10D (GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 2-乙氧基-6-氟代苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$: 432.34g/mol。

[1278] 实施例 344 : 外消旋 -(3S*, 5S*)-5-(2-乙氧基-4-氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1279] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F) 和 10I(GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-乙氧基-4-氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$: 416.34g/mol。

[1280] 实施例 345 : 外消旋 -(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-4-氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1281] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)、10B(GP10B)、10F(GP10F) 和 10D(GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-乙氧基-4-氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$: 432.34g/mol。

[1282] 实施例 346 : 外消旋 -(3R*, 5S*)-3-氯-5-(6-乙氧基-2,3-二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1283] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 和 10D(GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 6-乙氧基-2,3-二氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$: 450.18g/mol。

[1284] 实施例 347 : 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯烷-2-酮

[1285] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯和市售喹啉-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.60\text{min.}$; $[M+H]^+$: 376.75g/mol。

[1286] 实施例 348 : 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮

[1287] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售喹啉-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; $[M+H]^+$: 377.04g/mol。

[1288] 实施例 349 : 5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1289] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丁酸甲酯和 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.75\text{min.}$; $[M+H]^+$: 423.87g/mol。

[1290] 实施例 350 : 5-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-((2-(对-甲苯基)噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1291] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 由 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丁酸甲酯和市售 2-(对-甲苯基)噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$: 423.98g/mol。

[1292] 实施例 351 : 5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1293] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯和合成的 2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$: 424.03g/mol。

[1294] 实施例 352 : 1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,4-二甲氧基吡

啉-3-基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1295] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啉-3-基)-2-甲基丁酸甲酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:416.90g/mol。

[1296] 实施例 353:1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3,3-二氟吡咯烷-2-酮

[1297] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2)和 10G(GP10G),使用合成的二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$:437.90g/mol。

[1298] 实施例 354:1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-5-(2,4-二甲氧基吡啉-3-基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1299] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啉-3-基)-2-甲基丁酸甲酯与市售[1,1'-联苯]-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:402.99g/mol。

[1300] 实施例 355:1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2,4-二甲氧基吡啉-3-基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1301] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啉-3-基)-2-甲基丁酸甲酯与合成的 3-(4-氯噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:443.85g/mol。

[1302] 实施例 356:5-(2,4-二甲氧基吡啉-3-基)-3-甲基-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1303] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2,4-二甲氧基吡啉-3-基)-2-甲基丁酸甲酯与市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.03g/mol。

[1304] 实施例 357:外消旋-(3R*,5S*)-1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮

[1305] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10F(GP10F),使用合成的二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.71g/mol。

[1306] 实施例 358:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯烷-2-酮

[1307] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯和市售喹啉-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.60\text{min.}$; $[M+H]^+$:365.01g/mol。

[1308] 实施例 359:5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮

[1309] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售喹啉-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.65\text{min.}$; $[M+H]^+$:365.02g/mol。

[1310] 实施例 360 :5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1311] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:412.01g/mol。

[1312] 实施例 361 :1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1313] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:381.04g/mol。

[1314] 实施例 362 :1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1315] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$:403.87g/mol。

[1316] 实施例 363 :5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(对-甲苯基)噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1317] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 2-(对-甲苯基)噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.02g/mol。

[1318] 实施例 364 :5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1319] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.88\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.00g/mol。

[1320] 实施例 365 :1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1321] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯和 3-(4-氯噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:430.96g/mol。

[1322] 实施例 366 :5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1323] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯和 2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.99g/mol。

[1324] 实施例 367 :外消旋-(3S*,5S*)-1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-氟吡咯烷-2-酮

[1325] 根据描述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),10F(GP10F)和 10I(GP10I),使用合成的二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型

HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:419.98g/mol。

[1326] 实施例 368:外消旋-(3R*,5S*)-1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-氟吡咯烷-2-酮

[1327] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B)和 10I(GP10I),使用合成的二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:419.94g/mol。

[1328] 实施例 369:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[1329] 根据描述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),10F(GP10F),和 10D(GP10D),使用合成的二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺和市售 2,6-二甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$:435.86g/mol。

[1330] 实施例 370:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1331] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.97g/mol。

[1332] 实施例 371:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1333] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-(三氟甲氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:411.84g/mol。

[1334] 实施例 372:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1335] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$:429.97g/mol。

[1336] 实施例 373:1-(4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1337] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 4-(二氟甲氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:394.01g/mol。

[1338] 实施例 374:1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1339] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-(二氟甲氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:394.02g/mol。

[1340] 实施例 375:1-(3-氯-4-(二氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1341] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸

乙酯与市售 3-氯-4-(二氟甲氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:427.96g/mol。

[1342] 实施例 376:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-乙氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1343] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 3-乙氧基苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:372.03g/mol。

[1344] 实施例 377:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(4-丙氧基苄基)吡咯烷-2-酮

[1345] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 4-丙氧基苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:385.81g/mol。

[1346] 实施例 378:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(喹啉-3-基甲基)吡咯烷-2-酮

[1347] 根据所述的通用步骤 2(GP2),4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售喹啉-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.64\text{min.}$; $[M+H]^+$:379.06g/mol。

[1348] 实施例 379:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(喹啉-2-基甲基)吡咯烷-2-酮

[1349] 根据所述的通用步骤 2(GP2),4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售喹啉-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.71\text{min.}$; $[M+H]^+$:379.04g/mol。

[1350] 实施例 380:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-((2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1351] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-(5-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:425.99g/mol。

[1352] 实施例 381:1-((2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-基)甲基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1353] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-(1H-吡唑-1-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:394.85g/mol。

[1354] 实施例 382:1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1355] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售二苯并[b,d]呋喃-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$:417.81g/mol。

[1356] 实施例 383:5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-((2-(对-甲苯基)噻唑-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1357] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 2-(对-甲苯基)噻唑-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目

标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$:425.01g/mol。

[1358] 实施例 384 :5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1359] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:425.02g/mol。

[1360] 实施例 385 :1-(3-(4-氯噻唑-2-基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1361] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(4-氯噻唑-2-基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:444.95g/mol。

[1362] 实施例 386 :5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-甲基-1-((2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1363] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2-乙氧基-6-氟苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-(4-甲基噻唑-2-基)吡啶-4-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$:426.01g/mol。

[1364] 实施例 387 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((9-甲基-9H-吡唑-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1365] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 9-甲基-9H-吡唑-3-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$:429.05g/mol。

[1366] 实施例 388 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1367] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 1-甲基-1H-吡唑-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:379.05g/mol。

[1368] 实施例 389 :1-((1H-吡唑-2-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1369] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 1H-吡唑-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:365.03g/mol。

[1370] 实施例 390 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-((5-氟-1-甲基-1H-吡唑-2-基)甲基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1371] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 5-氟-1-甲基-1H-吡唑-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:397.08g/mol。

[1372] 实施例 391 :5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1373] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸

乙酯与市售 1-甲基-1H-吡啶-5-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:378.93g/mol。

[1374] 实施例 392:1-((1H-吡啶-5-基)甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1375] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 1H-吡啶-5-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.77\text{min.}$; $[M+H]^+$:365.00g/mol。

[1376] 实施例 393:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮

[1377] 根据所述的通用步骤 2(GP2),由 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 2-甲基苯并[d]噻唑-5-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:396.76g/mol。

[1378] 实施例 394:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1379] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10F(GP10F),使用市售(4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-氟-6-异丙氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:427.92g/mol。

[1380] 实施例 395:外消旋-(3R*,5S*)-1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[1381] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10I(GP10I),使用合成的二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺和市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:407.88g/mol。

[1382] 实施例 396:外消旋-(3R*,5S*)-3-氯-1-(二苯并[b,d]呋喃-2-基甲基)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

[1383] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10D(GP10D),使用合成的二苯并[b,d]呋喃-2-基甲胺和市售 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:423.83g/mol。

[1384] 实施例 397:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-异丙氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1385] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 4-异丙氧基苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:384.12g/mol。

[1386] 实施例 398:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-((三氟甲基)硫基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1387] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与市售 4-((三氟甲基)硫基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:425.95g/mol。

[1388] 实施例 399:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1389] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸

乙酯与市售 4-(1, 1, 2, 2- 四氟乙氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 441.83g/mol。

[1390] 实施例 400 : 5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-1-(3- 氟-4-(三氟甲氧基) 苄基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮

[1391] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4- 氨基-4-(2, 6- 二甲氧基苯基)-2- 甲基丁酸乙酯与市售 3- 氟-4-(三氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.94\text{min.}$; $[M+H]^+$: 427.98g/mol。

[1392] 实施例 401 : 1-(3- 氯-4-(二氟甲氧基) 苄基)-5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮

[1393] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4- 氨基-4-(2, 6- 二甲氧基苯基)-2- 甲基丁酸乙酯与市售 3- 氯-4-(二氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 425.86g/mol。

[1394] 实施例 402 : 1-(4-(二氟甲氧基) 苄基)-5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮

[1395] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4- 氨基-4-(2, 6- 二甲氧基苯基)-2- 甲基丁酸乙酯与市售 4-(二氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.86\text{min.}$; $[M+H]^+$: 391.78g/mol。

[1396] 实施例 403 : 5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-1-(2- 甲氧基-5-(三氟甲氧基) 苄基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮

[1397] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4- 氨基-4-(2, 6- 二甲氧基苯基)-2- 甲基丁酸乙酯与市售 2- 甲氧基-5-(三氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$: 440.07g/mol。

[1398] 实施例 404 : 5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-1-(4- 甲氧基-3-(三氟甲氧基) 苄基)-3- 甲基吡咯烷-2- 酮

[1399] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4- 氨基-4-(2, 6- 二甲氧基苯基)-2- 甲基丁酸乙酯与市售 4- 甲氧基-3-(三氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$: 439.85g/mol。

[1400] 实施例 405 : 5-(2, 6- 二甲氧基苯基)-3- 甲基-1-(2-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1401] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 通过 4- 氨基-4-(2, 6- 二甲氧基苯基)-2- 甲基丁酸乙酯与市售 2-(三氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$: 410.01g/mol。

[1402] 实施例 406 : 外消旋-(3S*, 5S*)-1-(二苯并 [b, d] 呋喃-2- 基-甲基)-3- 氟-5-(2- 氟-6- 甲氧基苯基) 吡咯烷-2- 酮

[1403] 根据描述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10I(GP10I), 使用合成的二苯并 [b, d] 呋喃-2- 基甲胺和市售 2- 氟-6- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$: 407.96g/mol。

[1404] 实施例 407 : 外消旋-(3S*, 5S*)-3- 氟-5-(2- 氟-6- 异丙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷-2- 酮

[1405] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10I(GP10I), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 氟 -6- 异丙氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$: 429.91g/mol。

[1406] 实施例 408: 外消旋 -(3S*, 5S*)-3- 氯 -1-(二苯并 [b, d] 呋喃 -2- 基甲基)-5-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1407] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10D(GP10D), 使用合成的二苯并 [b, d] 呋喃 -2- 基甲胺和市售 2- 氟 -6- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.95\text{min.}$; $[M+H]^+$: 423.92g/mol。

[1408] 实施例 409: 外消旋 -(3S*, 5S*)-3- 氯 -5-(2- 氟 -6- 异丙氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1409] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10D(GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 氟 -6- 异丙氧基苯甲醛。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$: 445.93g/mol。

[1410] 实施例 410: 1-(二苯并 [b, d] 呋喃 -2- 基甲基)-3, 3- 二氟 -5-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1411] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2) 和 10G(GP10G), 使用合成的二苯并 [b, d] 呋喃 -2- 基甲胺和市售 2- 氟 -6- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[M+H]^+$: 426.20g/mol。

[1412] 实施例 411: 3, 3- 二氟 -5-(2- 氟 -6- 异丙氧基苄基)-1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1413] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2) 和 10G(GP10G), 使用市售 (4-(三氟甲氧基) 苄基) 甲胺和合成的 2- 氟 -6- 异丙氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.01\text{min.}$; $[M+H]^+$: 448.20g/mol。

[1414] 实施例 412: 外消旋 -(3R*, 5S*)-1-(二苯并 [b, d] 呋喃 -2- 基甲基)-5-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-3- 羟基吡咯烷 -2- 酮

[1415] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 和 10F(GP10F), 使用合成的二苯并 [b, d] 呋喃 -2- 基甲胺和市售 2- 氟 -6- 甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$: 405.95g/mol。

[1416] 实施例 413: 5-(2- 氟 -6- 异丙氧基苄基)-3- 甲基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮

[1417] 根据所述的通用步骤 2(GP2), 由 4- 氨基 -4-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-2- 甲基丁酸乙酯与市售 4-(三氟甲氧基) 苯甲醛的反应制备 5-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-3- 甲基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮。随后由 FC(庚烷 /AcOEt=1/1) 纯化得到该化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$: 398.00g/mol。

[1418] 将冷却至 -78℃ 的 5-(2- 氟 -6- 甲氧基苄基)-3- 甲基 -1-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡咯烷 -2- 酮 (518mg; 1.30mmol) 在无水 DCM(7ml) 中的溶液, 逐滴用三溴化硼 BBr₃ (1.0M 在 DCM 中; 6.52ml, 6.52mmol) 溶液进行处理。将得到的混合物, 在氮气环境下, 在室温下进一步搅拌 17 小时。滴加水, 并将分离出的水层用 DCM 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩至干, 得到 5-(2- 氟 -6- 羟基苄基)-3- 甲基 -1-(4-(三

氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮。LC-MS(条件A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:383.89g/mol。

[1419] 将5-(2-氟-6-羟基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(50mg;0.13mmol),2-碘丙烷(66mg;0.39mmol),碳酸钾(36mg;0.26mmol)和碳酸铯(8.5mg;0.026mmol)在无水DMF(0.7ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌17小时。随后过滤并用制备型HPLC纯化,得到目标化合物,5-(2-氟-6-异丙氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮。LC-MS(条件A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$:426.01g/mol。

[1420] 实施例414:5-(2-氟-6-(2-氟乙氧基)苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1421] 将5-(2-氟-6-羟基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(其制备如实施例413,50mg;0.13mmol),1-氟-2-碘乙烷(23mg;0.13mmol),碳酸钾(36mg;0.26mmol)和碳酸铯(8.5mg;0.026mmol)在无水DMF(0.7ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌17小时。随后过滤并用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$:429.96g/mol。

[1422] 实施例415:5-(2-氟-6-丙氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1423] 将5-(2-氟-6-羟基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(其制备如实施例413,50mg;0.13mmol),1-碘丙烷(22mg;0.13mmol),碳酸钾(36mg;0.26mmol)和碳酸铯(8.5mg;0.026mmol)在无水DMF(0.7ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌17小时。随后过滤并用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $T_R=1.01\text{min.}$; $[M+H]^+$:425.99g/mol。

[1424] 实施例416:5-(2-氟-6-(2-羟基乙氧基)苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1425] 将5-(2-氟-6-羟基苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(其制备如实施例413;50mg;0.13mmol),((2-溴乙氧基)甲基)苯(28mg;0.13mmol),碳酸钾(36mg;0.26mmol)和碳酸铯(8.5mg;0.026mmol)在无水DMF(0.7ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌17小时。加入水,并将分离出的水层用Et₂O萃取。将混合的有机层用水洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩至干,得到5-(2-(2-(苄氧基)乙氧基)-6-氟苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮。LC-MS(条件A): $t_R=1.04\text{min.}$; $[M+H]^+$:518.47g/mol。

[1426] 将5-(2-(2-(苄氧基)乙氧基)-6-氟苯基)-3-甲基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(55mg;0.10mmol),和氧化铂(IV)水合物PtO₂(24mg;0.10mmol)在无水MeOH(2ml)中的混合物,在氢气环境下(1个大气压),在室温下搅拌16小时。用硅藻土垫过滤,在减压下浓缩至干,并随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:427.92g/mol。

[1427] 实施例417:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1428] 根据所述的通用步骤2(GP2),通过4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化

合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.43g/mol。

[1429] 实施例 418:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1430] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.89\text{min.}$; $[M+H]^+$:424.45g/mol。

[1431] 实施例 419:1-(3-(2,2-二氟乙氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1432] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(2,2-二氟乙氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:406.06g/mol。

[1433] 实施例 420:1-(4-(2,2-二氟乙氧基)苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1434] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:406.02g/mol。

[1435] 实施例 421:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-氟乙氧基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1436] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-(2-氟乙氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:388.02g/mol。

[1437] 实施例 422:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(4-(2-氟乙氧基)苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1438] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 4-(2-氟乙氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.81\text{min.}$; $[M+H]^+$:388.05g/mol。

[1439] 实施例 423:5-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-异丙氧基苄基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1440] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与 3-异丙氧基苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.91\text{min.}$; $[M+H]^+$:384.08g/mol。

[1441] 实施例 424:5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1442] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯用市售 3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$:441.98g/mol。

[1443] 实施例 425:1-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苄基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1444] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯和市售 4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得

到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$:422.01g/mol。

[1445] 实施例 426:1-(二苯并[b,d]噻吩-2-基甲基)-5-(2,6-二甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-2-酮

[1446] 根据所述的通用步骤 2(GP2),通过 4-氨基-4-(2,6-二甲氧基苯基)-2-甲基丁酸乙酯与合成的二苯并[b,d]噻吩-2-甲醛的反应制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$:431.87g/mol。

[1447] 实施例 427:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1448] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10F(GP10F),使用市售(4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-氯-6-乙氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:429.91g/mol。

[1449] 实施例 428:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)-3-羟基吡咯烷-2-酮

[1450] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10F(GP10F),使用市售(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-乙氧基-6-氟代苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:431.77g/mol。

[1451] 实施例 429:外消旋-(3R*,5S*)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-羟基吡咯烷-2-酮

[1452] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10F(GP10F),使用市售(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-乙氧基-6-氟代苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.87\text{min.}$; $[M+H]^+$:447.94g/mol。

[1453] 实施例 430:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1454] 所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10F(GP10F),使用市售(3-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:399.98g/mol。

[1455] 实施例 431:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-乙氧基-4,6-二氟苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1456] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2),10B(GP10B),和 10F(GP10F),使用市售(4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-乙氧基-4,6-二氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$:431.95g/mol。

[1457] 实施例 432:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氟-6-(2-氟乙氧基)苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1458] 将冷却至 -78°C 的外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(对应于实施例 293 的化合物,355mg;0.88mmol)在无水 DCM(8ml)中的溶液,逐滴用三溴化硼 BBr_3 (1.0M 在 DCM 中;4.45ml,4.45mmol)溶液处理。将得到的混合物,在氮气环境下,在室温下进一步搅拌 17 小时。将水滴加到冷却至 0°C 的反应混合物中,并将分离的水层用 DCM 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤,用无水 MgSO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩至干,得到外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氟-6-羟

基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮。LC-MS(条件A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$:386.05g/mol。

[1459] 将外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-氟-6-羟基苯基)-3-羟基-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮(50mg;0.13mmol),1-氟-2-碘乙烷(23mg;0.13mmol),碳酸钾(36mg;0.26mmol)和碳酸铯(8.5mg;0.026mmol)在无水DMF(1.3ml)中的混合物,在氮气环境下,在室温下搅拌72小时。过滤所述反应混合物,并随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.79\text{min.}$; $[M+H]^+$:431.96g/mol。

[1460] 实施例433:外消旋-(3R*,5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-羟基-1-(2-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1461] 根据所述的通用步骤10A2(GP10A2),10B(GP10B),和10F(GP10F),使用市售(2-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的2-乙氧基-6-氟代苯甲醛制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$:413.98g/mol。

[1462] 实施例434:外消旋-(3S*,5S*)-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-3-氟-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1463] 根据所述的通用步骤10A2(GP10A2),10B(GP10B),10F(GP10F),和10I(GP10I),使用市售(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的2-乙氧基-6-氟苯甲醛制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:433.92g/mol。

[1464] 实施例435:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-6-氟苯基)-1-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1465] 根据所述的通用步骤10A2(GP10A2),10B(GP10B),10F(GP10F),和10D(GP10D),使用市售(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的2-乙氧基-6-氟苯甲醛制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:449.85g/mol。

[1466] 实施例436:外消旋-(3S*,5S*)-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1467] 所述的通用步骤10A2(GP10A2),10B(GP10B),10F(GP10F),和10I(GP10I),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的2-氯-6-乙氧基苯甲醛制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$:431.89g/mol。

[1468] 实施例437:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-氯-6-乙氧基苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1469] 根据所述的通用步骤10A2(GP10A2),10B(GP10B),10F(GP10F),和10D(GP10D),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的2-氯-6-乙氧基苯甲醛制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$:447.88g/mol。

[1470] 实施例438:外消旋-(3S*,5S*)-5-(2-乙氧基-4,6-二氟苯基)-3-氟-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1471] 根据所述的通用步骤10A2(GP10A2),10B(GP10B),10F(GP10F),和10I(GP10I),使用市售(4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的2-乙氧基-4,6-二氟苯甲醛制备。随后用制备型HPLC纯化,得到目标化合物。LC-MS(条件A): $t_R=0.93\text{min.}$; $[M+H]^+$:433.89g/mol。

[1472] 实施例439:外消旋-(3S*,5S*)-3-氯-5-(2-乙氧基-4,6-二氟苯基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1473] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10D(GP10D), 使用市售 (4-(三氟甲氧基)苯基)甲胺和合成的 2-乙氧基-4,6-二氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.97\text{min.}$; $[M+H]^+$: 449.84g/mol。

[1474] 实施例 440: 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)哌啶-2-酮

[1475] 以 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(2,6-二甲氧基苯基)哌啶-2-酮(实施例 189 化合物)为起始原料, 根据实施例 279 所述的方法制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$: 426.99g/mol。

[1476] 实施例 441: 6-(6-甲氧基-2-甲基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1477] 以 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮(实施例 16 化合物)为起始原料, 根据实施例 279 所述的方法制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.73\text{min.}$; $[M+H]^+$: 447.97g/mol。

[1478] 实施例 442: 6-(2-乙基-6-甲氧基苯并[d]噁唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1479] 以 6-(2,6-二甲氧基苯基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮(实施例 16 化合物)为起始原料, 并在最后一步使用市售 1,1,1-三乙氧基丙烷, 根据实施例 279 所述的方法制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.78\text{min.}$; $[M+H]^+$: 462.04g/mol。

[1480] 实施例 443: 6-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1481] 根据所述的通用步骤 5(GP5), 使用 6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-甲醛和市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$: 450.93g/mol。

[1482] 实施例 444: 6-(6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[1483] 根据通用步骤 5(GP5), 使用 6-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-5-甲醛和 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.83\text{min.}$; $[M+H]^+$: 451.18g/mol。

[1484] 实施例 445: 6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-(噻啶-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[1485] 根据通用步骤 1(GP1), 使用 5-氨基-5-(2-甲氧基萘-1-基)戊酸甲酯和市售 3-(噻啶-2-基)苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[M+H]^+$: 424.10g/mol。

[1486] 实施例 446: 6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-(5-甲基噻唑-2-基)苄基)哌啶-2-酮

[1487] 根据通用步骤 1(GP1), 使用 5-氨基-5-(2-甲氧基萘-1-基)戊酸甲酯和 3-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$: 443.13g/mol。

[1488] 实施例 447: 6-(2-甲氧基萘-1-基)-1-(3-苯氧基苄基)哌啶-2-酮

[1489] 根据通用步骤 1(GP1), 使用 5-氨基-5-(2-甲氧基萘-1-基)戊酸甲酯和市售 3-苯氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.99\text{min.}$; $[M+H]^+$: 438.14g/mol。

[1490] 实施例 448: 6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1491] 根据通用步骤 5(GP5), 使用 5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲醛和市售 3-(2-甲基噻唑-4-基)苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.82\text{min.}$; $[M+H]^+$: 436.84g/mol。

[1492] 实施例 449: 6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-2-酮

[1493] 根据通用步骤 5(GP5), 使用 5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲醛和市售 4-(三氟甲氧基)苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 423.97g/mol。

[1494] 实施例 450: 7-(2-(吡啶-4-基)苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[1495] 用市售 2-溴苯甲醛为起始原料, 并步骤 4 中使用市售 3-(噻唑-2-基)苯甲醛, 根据适当地改变的通用步骤 5(GP5), 制备 7-(2-溴苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮 [LC-MS(条件 A): $t_R=0.90\text{min.}$; $[M+H]^+$: 441.05g/mol] 的氮杂环庚烷-2-酮衍生物。对于 Grignard_试剂在活化亚胺上的加成反应(步骤 2), 使用市售 3-丁烯-1-基溴化镁 (0.5M 在 THF 中, 1.2 当量), 并且反应是在 60°C 下进行的。烯烃的氢化(步骤 7)是在 EtOH 中并使用催化剂氧化铂(IV)PtO₂ (0.32 当量)下进行的。

[1496] 将 7-(2-溴苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮 (50mg; 0.11mmol), 市售吡啶-4-基硼酸 (14mg; 0.11mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (7mg; 0.006mmol) 在 THF (2ml) 和 2M 的 Na₂CO₃ (0.2ml) 水溶液中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80°C 进行 24 小时。冷却至室温后, 加入水和 AcOEt。将分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到 7-(2-(吡啶-4-基)苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮。LC-MS(条件 A): $t_R=0.62\text{min.}$; $[M+H]^+$: 440.15g/mol。

[1497] 实施例 451: 1-(3-(噻唑-2-基)苄基)-7-(2-(噻唑-5-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[1498] 将 7-(2-溴苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮 (其制备如实施例 450, 50mg; 0.11mmol), 市售 5-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (51mg; 0.13mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (8mg; 0.011mmol) 在 THF (1ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 75°C 进行 17 小时。冷却至室温后, 加入水和 AcOEt。将分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。并将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.80\text{min.}$; $[M+H]^+$: 446.11g/mol。

[1499] 实施例 452: 1-(3-(噻唑-2-基)苄基)-7-(2-(噻唑-4-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[1500] 将 7-(2-溴苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮 (其制备

如实施例 450, 50mg ; 0.11mmol), 市售 4-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (51mg ; 0.13mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8mg ; 0.011mmol) 在 THF (1ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 75℃ 进行 18 小时。冷却至室温后, 加入水和 AcOEt。将分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 446.14g/mol。

[1501] 实施例 453: 7-(2-(吡啶-3-基)苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[1502] 将 7-(2-溴苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮 (其制备如实施例 450, 50mg ; 0.11mmol), 市售吡啶-3-基硼酸 (14mg ; 0.11mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7mg ; 0.006mmol) 在 THF (2ml) 和 2M 的 Na_2CO_3 (0.2ml) 水溶液中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80℃ 进行 24 小时。冷却至室温后, 加入水和 AcOEt。将分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.63\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440.15g/mol。

[1503] 实施例 454: 7-([1,1'-联苯]-2-基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮

[1504] 将 7-(2-溴苄基)-1-(3-(噻唑-2-基)苄基)氮杂环庚烷-2-酮 (其制备如实施例 450, 50mg ; 0.11mmol), 市售苄基硼酸 (15mg ; 0.12mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7mg ; 0.006mmol) 在 THF (2ml) 和 2M 的碳酸钠水溶液 (0.2ml) 中的混合物, 在氮气环境下, 加热至 80℃ 进行 24 小时。冷却至室温后, 加入水和 AcOEt。将分离的水层进一步用 AcOEt 萃取。将混合的有机层用盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩至干。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.98\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.16g/mol。

[1505] 实施例 455: 6-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-7-基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮

[1506] 根据实施例 279 的方法制备, 以 6-(2,6-二甲氧基苄基)-1-(3-(2-甲基噻唑-4-基)苄基)哌啶-2-酮 (实施例 16 化合物) 为起始原料, 并在最后一步使用市售原甲酸三乙酯。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.73\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.71g/mol。

[1507] 实施例 456: 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(1-苄基-1H-吡唑-5-基)哌啶-2-酮

[1508] 根据通用步骤 5(GP5), 使用市售 1-苄基-1H-吡唑-5-甲醛和市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.84\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.17g/mol。

[1509] 实施例 457: 1-([1,1'-联苯]-3-基甲基)-6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)哌啶-2-酮

[1510] 根据通用步骤 5(GP5), 使用 5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲醛和市售 [1,1'-联苯]-3-甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS (条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.90g/mol。

[1511] 实施例 458: 6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3-苯氧基苄

基) 哌啶-2-酮

[1512] 根据通用步骤 5(GP5), 使用 5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲醛和市售 3-苯氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$: 431.97g/mol。

[1513] 实施例 459: 6-(5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)哌啶-2-酮

[1514] 根据通用步骤 5(GP5), 使用 5-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲醛和市售 2-苯基噻唑-4-甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.85\text{min.}$; $[M+H]^+$: 422.80g/mol。

[1515] 实施例 460: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1516] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10D(GP10D), 使用市售(3-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.92\text{min.}$; $[M+H]^+$: 417.87g/mol。

[1517] 实施例 461: 外消旋-(3S*, 5S*)-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)-3-氟吡咯烷-2-酮

[1518] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10I(GP10I), 使用市售(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-乙氧基-6-氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.96\text{min.}$; $[M+H]^+$: 449.84g/mol。

[1519] 实施例 462: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氯-1-(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)-5-(2-乙氧基-6-氟苄基)吡咯烷-2-酮

[1520] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10D(GP10D), 使用市售(3-氯-4-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和合成的 2-乙氧基-6-氟苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=1.00\text{min.}$; $[M+H]^+$: 465.77g/mol。

[1521] 实施例 463: 外消旋-(3S*, 5S*)-3-氟-5-(2-氟-6-甲氧基苯基)-1-(3-(三氟甲氧基)苄基)吡咯烷-2-酮

[1522] 根据所述的通用步骤 10A2(GP10A2), 10B(GP10B), 10F(GP10F), 和 10I(GP10I), 使用市售(3-(三氟甲氧基)苄基)甲胺和 2-氟-6-甲氧基苯甲醛制备。随后用制备型 HPLC 纯化, 得到目标化合物。LC-MS(条件 A): $t_R=0.88\text{min.}$; $[M+H]^+$: 401.89g/mol。

[1523] II. 生物测定

[1524] 使用下述方法, 对各实施例化合物进行全部食欲素受体的拮抗活性测定:

[1525] 体外试验: 细胞内钙的测量:

[1526] 分别将表达人食欲素 1 受体和人食欲素 2 受体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞培养于含 300 $\mu\text{g/ml}$ G418、100U/ml 青霉素、100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素和 10% 热灭活的胎牛血清 (FCS) 的培养基 (含 L-谷氨酰胺的 HamF-12)。将细胞以 20,000 细胞/微孔接种至 384-孔黑色底部透明的无菌平板 (Greiner) 上。接种的平板在 37°C 下、5%CO₂ 中孵育过夜。

[1527] 将作为激动剂的人食欲素-A 在 MeOH: 水 (1:1) 中配制为 1mM 的储备溶液, 在含有 0.1% 牛血清白蛋白 (BSA)、0.375g/l 的 NaHCO₃ 和 20mM HEPES 的 HBSS 中稀释为终浓度 3nM 以供测定。

[1528] 受体拮抗剂在 DMSO 中制备成 10mM 的储备溶液,然后用 DMSO 在 384-孔板中进行稀释,接着把稀释液转移到含有 0.1% 牛血清蛋白 (BSA)、0.375g/l 的 NaHCO_3 和 20mM HEPES 的 HBSS 中。在测定当日,向各个微孔添加 50 μl 染色缓冲液(含 1% FCS, 20mMHEPES, 0.375g/l NaHCO_3 , 5mM 丙磺舒 (Sigma) 和 3 μM 荧光钙指示剂 fluo-4AM (1mM 在 DMSO 的储备溶液,含有 10% 普朗尼克酸) 的 HBSS)。该 384-孔细胞培养板在 37°C 下在 5% CO_2 中孵育 50min.,接着在测量前在室温下平衡 30min.。

[1529] 在荧光成像平板读取器 (FLIPR Tetra, Molecular Devices) 中,拮抗剂以 10 μl /孔的体积加入到该板中,孵育时间为 120min.,或(另有明确说明的情况下)10min.,最后以 10 μl /孔的体积为加入激动剂。以 1 秒的间隔对各孔进行荧光测定,将各荧光峰的高度与用溶媒替代拮抗剂时 3nM 食欲素 -A 所诱导的荧光峰的高度相比较。测定 IC_{50} 值(抑制 50% 的激动剂反应所需的化合物浓度),并且可以使用板参照化合物所获得的 IC_{50} 值标准化。通过调节移液速度和细胞分离方案 (cell splitting regime) 实现条件优化。计算得到的 IC_{50} 值可能会因为每日细胞检测性能有波动。这种波动在本技术领域是已知的。

[1530] 实施例化合物的拮抗活性显示在表 1 中。

[1531] 表 1。实施例化合物关于 OX_1 和 OX_2 受体拮抗活性。

[1532]

实施例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]	实施例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]	实施例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]
1	643* ^{3#}	209* ^{3#}	95	8	29	191	373 [#]	50 [#]
2	26	13	96	16* ²	85* ²	192	361 [#]	29 [#]
3	154	1002	97	5* ²	20* ²	193	257* ^{3#}	66* ^{3#}
4a	16	41	98	6* ²	6* ²	194	>12700 [#]	669 [#]
4b	1418	329	99	7	34	195	821 [#]	240 [#]
4	174	58	100	1	3	196	724 [#]	158 [#]
5	224* ²	38* ²	101	3	33	197	>10360 [#]	1305 [#]
6	119	142	102	6	19	198	117 [#]	96 [#]
7	71	55	103	8	86	199	351 [#]	621 [#]
8	1700	700	104	38	429	200	108* ^{3#}	108* ^{3#}
9	29	64	105	155	258	201	955* ^{3#}	192* ^{3#}
10	9	8	106	14	60	202	224 [#]	923 [#]
11	34	43	107	4	22	203	451 [#]	1170 [#]
12	25	34	108	1930 [#]	271 [#]	204	6380 [#]	1260 [#]
13	22	46	109	227 [#]	44 [#]	205	202 [#]	65 [#]
14	4	4	110	409 [#]	136 [#]	206	383 [#]	16 [#]
15	210	23	111	168 [#]	113 [#]	207	169 [#]	35 [#]
16	3	2	112	646 [#]	107 [#]	208	1113 [#]	39 [#]
17	210	661	113	29	34	209	1062 [#]	286 [#]
18	117	38	114	149	184	210	2552 [#]	4137 [#]
19	25	26	115	217	249	211	2783 [#]	664 [#]
20	952	864	116	789	291	212	216 [#]	37 [#]
21	951	366	117	211	65	213	1379 [#]	85 [#]
22	166	131	118	233	58	214	3537 [#]	735 [#]
23	312	471	119	57	56	215	1407 [#]	1291 [#]
24	22	31	120	64	121	216	40 [#]	894 [#]
25	688	902	121	183	105	217	22 [#]	252 [#]

26	167	115	122	18	70	218	107 [#]	133 [#]
27	136	181	123	13	74	219	19	9
28	21	11	124	23	89	220	1342* ^{5#}	156* ^{2#}
29	14	28	125	11	82	221	4883 [#]	154 [#]
30	2	4	126	165	839	222	4385 [#]	268 [#]
31	941	858	127	14	20	223	>21570 [#]	2950 [#]
32	50	132	128	3880	2050	224	3192* ^{5#}	2466* ^{2#}
33	39	50	129	198	858	225	4208* ^{4#}	5479* ^{2#}
34	1050	2060	130	636	690	226	5184 [#]	2437 [#]
35	28* ³	5* ³	131	27	455	227	3501* ^{5#}	5896* ^{2#}
36	1570	1150	132	4	44	228	2970* ^{4#}	456* ^{2#}
37	72	64	133	2	24	229	2917* ^{6#}	1193* ^{3#}
38	153	87	134	37* ³	157* ³	230	363 [#]	85 [#]
39	179	147	135	23	264	231	550 [#]	395 [#]
40	75	696	136	219	547	232	270 [#]	27 [#]
41	18	26	137	2	5	233	400* ^{4#}	107* ^{2#}
42	25* ⁴	17* ⁴	138	32	29	234	262	232
43	6* ²	6* ²	139	35	172	235	288	194
44	14* ²	19* ²	140	10	73	236	1769 [#]	369 [#]
45	12* ²	17* ²	141	35	28	237	3486 [#]	635 [#]
46	440* ²	239* ²	142	11	40	238	77 [#]	47 [#]
47	187	165	143	27	46	239	6415 [#]	3585 [#]
48	169	625	144	223	318	240	2045 [#]	596 [#]
49	28	11	145	28* ²	54* ²	241	426 [#]	275 [#]
50	39	119	146	39	230	242	17670 [#]	1390 [#]
51	154	213	147	20	114	243	10090 [#]	311 [#]
52	14	80	148	3	21	244	1086 [#]	72 [#]
53	33	22	149	6	77	245	1067 [#]	132 [#]
54	15	13	150	7	47	246	665 [#]	11 [#]

55	96	95	151	125	703	247	132 [#]	41 [#]
56	141	6	152	74	270	248	7254 [#]	1710 [#]
57	5	3	153	8	122	249	334* ³	223* ³
58	2560	1530	154	10	204	250	204 [#]	140 [#]
59	207	135	155	134	1180	251	4072 [#]	426 [#]
60	39	34	156	259* ^{3#}	22* ^{3#}	252	9367 [#]	2662 [#]
61	40	26	157	1465 [#]	231 [#]	253	899 [#]	670 [#]
62	25	33	158	702 [#]	154 [#]	254	191 [#]	168 [#]
63	135	90	159	684 [#]	397 [#]	255	299 [#]	242 [#]
64	618	246	160	238* ^{2#}	18* ^{2#}	256	193 [#]	133 [#]
65	6	1	161	147 [#]	62 [#]	257	177 [#]	563 [#]
66	3100	3700	162	1311 [#]	62 [#]	258	927 [#]	59 [#]
67	163	156	163	1193 [#]	171 [#]	259	110* ^{2#}	126* ^{2#}
68	45	31	164	409* ^{2#}	27* ^{2#}	260	75 [#]	19 [#]
69	247	77	165	224* ^{2#}	31* ^{2#}	261	65 [#]	41 [#]
70	1780	400	166	1721 [#]	549 [#]	262	3380 [#]	6940 [#]
71	>12600	6190	167	231 [#]	28 [#]	263	619 [#]	3610 [#]
72	3	12	168	1819 [#]	453 [#]	264	44 [#]	119 [#]
73	186	187	169	1587 [#]	190 [#]	265	730 [#]	1090 [#]
74	137	98	170	2390 [#]	766 [#]	266	412 [#]	86 [#]
75	12	32	171	122 [#]	66 [#]	267	2680 [#]	589 [#]
76	68	27	172	330 [#]	106 [#]	268	1270 [#]	410 [#]
77	305	188	173	537 [#]	297 [#]	269	1026* ²	619* ²
78	323	806	174	1800 [#]	1080 [#]	270	568	412
79	21	82	175	136 [#]	94 [#]	271	5690	256
80	715	1041	176	327 [#]	61 [#]	272	510	229
81	7	58	177	354 [#]	92 [#]	273	795	296
82	7	26	178	215 [#]	78 [#]	274	23	64
83	3* ²	19* ²	179	225 [#]	42 [#]	275	50	80

84	3	7	180	1450 [#]	170 [#]	276	347	222
85	2	3	181	805*2 [#]	252*2 [#]	277	214	182
86	45	71	182	283 [#]	178 [#]	278	250	172
87	21	46	183	644*3 [#]	64*3 [#]	279	623	1030
88	12	58	184	66	6	280	1817*2	1805*2
89	385	85	185	323 [#]	34 [#]	281	42	115
90	1	3	186	2770 [#]	5650 [#]	282	139	213
91	1	3	187	235 [#]	70 [#]	283	275	548
92	1060	455	188	4180 [#]	484 [#]	284	1450	722
93	3	16	189	17	12	285	243*3	533*3
94	121	378	190	1950 [#]	507 [#]	286	104	462
287	922	585	346	2850	212	405	555*2	87*2
288	825	1370	347	1400	777	406	81	2
289	420*4	596*4	348	206	474	407	678	11
290	103*5	455*5	349	104*3	120*3	408	86	5
291	2052*2	457*2	350	665	51	409	323	25
292	214	125	351	16	51	410	143	12
293	2754*2	338*2	352	7*3	13*3	411	1490	98
294	2442*2	294*2	353	4*3	19*3	412	288	4
295	3970	5010	354	56*2	113*2	413	1498*2	68*2
296	1300	2210	355	34	103	414	1497*2	44*2
297	1050	568	356	30	113	415	978*2	291*2
298	1630	901	357	20*2	4*2	416	2940*2	59*2
299	1856*2	170*2	358	959	1260	417	123*3	110*3
300	1259*2	98*2	359	1710	334	418	430	323
301	1701*2	66*2	360	352	12	419	143*2	173*2
302	1380*3	103*3	361	849*3	87*3	420	586	549
303	1376*2	143*2	362	85	6	421	498	237
304	615*2	129*2	363	424	49	422	863	1040

305	396* ²	96* ²	364	121	11	423	101* ³	93* ³
306	740	108	365	114	9	424	27* ²	13* ²
307	563	397	366	158	8	425	311	235
308	567	585	367	3	1	426	6* ²	8* ²
309	2220	887	368	23	40	427	1230	75
310	1200	1680	369	2	5	428	1710	53
311	1370	742	370	872* ³	30* ³	429	1160	15
312	2200	826	371	386* ²	19* ²	430	5360	152
313	1460	1030	372	1494* ²	115* ²	431	1490	255
314	1100	920	373	956	65	432	3960	57
315	1200	552	374	976* ²	41* ²	433	1710	3920
316	329	1040	375	715	65	434	655	21
317	1070	1410	376	515* ³	25* ³	435	660	30
318	167	444	377	1281* ³	95* ³	436	965	31
319	971	1020	378	1640	690	437	782	46
320	1050	219	379	1003* ³	71* ³	438	921	37
321	1430	405	380	131	2	439	575	63
322	1080	1480	381	418	9	440	46* ²	91* ²
323	986	2150	382	88	2	441	16* ⁴	62* ⁴
324	968	1210	383	234	9	442	10	33
325	1380	178	384	111	2	443	5	13
326	1517* ³	126* ³	385	64	2	444	7	8
327	1060	1760	386	39	2	445	21	90
328	739	1790	387	100* ³	111* ³	446	12	59
329	885	528	388	83* ²	132* ²	447	112	92
330	227* ³	197* ³	389	466	1190	448	17	11
331	1150	434	390	80* ²	142* ²	449	351* ²	23* ²
332	1018* ²	296* ²	391	175	529	450	561	15
333	965	184	392	810	1780	451	427	19

334	2122* ⁵	33* ⁵	393	32* ²	121* ²	452	105	15
335	5350	1360	394	2547* ²	77* ²	453	381	93
336	16* ³	81* ³	395	209	7	454	182* ⁴	77* ⁴
337	12* ³	63* ³	396	214	29	455	57	102
338	2468* ³	58* ³	397	265	370	456	654* ²	716* ²
339	816* ²	35* ²	398	277	428	457	59* ²	30* ²
340	981* ²	17* ²	399	172* ²	124* ²	458	142* ²	14* ²
341	3340	1630	400	151	183	459	108	40
342	1110* ²	8* ²	401	164	155	460	798	22
343	603* ²	15* ²	402	271	621	461	724	4
344	1804* ³	392* ³	403	532	449	462	405	22
345	745* ³	462* ³	404	965	513	463	1260	93

[1533] *²: 几何平均数 n=2 的值 ; *³: n=3 的值 ; *⁴: n=4 的值 ; *⁵: n=5 的值 ; *⁶: n=6 的值

[1534] 使用的化合物孵育时间为 10min 而测得的 *IC₅₀ 值。