



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110997661 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 31

(21) 申请号 201880050609.6

(22) 申请日 2018.06.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110997661 A

(43) 申请公布日 2020.04.10

(30) 优先权数据
62/517,259 2017.06.09 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.03(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/036635 2018.06.08(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/227067 EN 2018.12.13(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州(72) 发明人 J·M·斯莫尔 N·R·伍尔特
M·N·瓦伦蒂 K·A·罗西
E·K·基奇(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 郭杰(51) Int.Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)(56) 对比文件
AU 2014355887 A1, 2016.06.16
EP 2945950 A1, 2015.11.25

审查员 董淑君

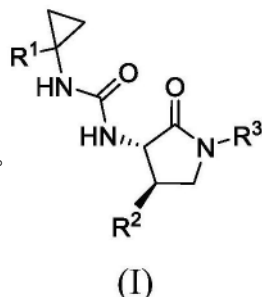
权利要求书24页 说明书86页

(54) 发明名称

环丙基脲甲酰胺2受体和甲酰胺1受体激动剂

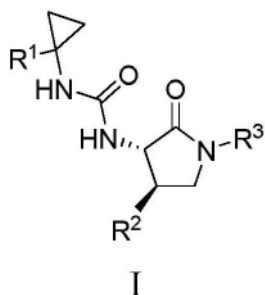
(57) 摘要

本公开文本涉及作为甲酰胺2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰胺1 (FPR1) 受体激动剂的式(I)的化合物。本公开文本还提供了组合物和使用所述化合物例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、



和 Related 疾病的方法。

1. 一种式I的化合物



其中：

R^1 是苯基、联苯基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基或萘啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、苄基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、(三氟 C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、四氢萘基 C_{1-6} 烷氧基、二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-基 C_{1-6} 烷氧基、萘基 C_{1-6} 烷氧基、苯基 C_{1-6} 烷氧基、(环烷基) C_{1-6} 烷氧基、((苯基) C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基和苯氧基的取代基取代；

R^2 是苯基或二氢苯并呋喃基，并且被0-3个选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氘代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；并且

R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、(环烷基) C_{1-6} 烷基或氰基 C_{1-6} 烷基；或其药学上可接受的盐，

其中术语“环烷基”指的是由3-7个碳构成的单环环系。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

R^1 是苯基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基或萘啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和((苯基) C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

R^2 是苯基或二氢苯并呋喃基，并且被1-3个选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；并且

R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或氰基 C_{1-6} 烷基；或其药学上可接受的盐，

其中术语“环烷基”指的是由3-7个碳构成的单环环系。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中：

R^1 是苯基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基或萘啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

R^2 是苯基或二氢苯并呋喃基，并且被1-3个选自卤素和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；并且

R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或氰基 C_{1-6} 烷基；或其药学上可接受的盐，

其中术语“环烷基”指的是由3-7个碳构成的单环环系。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是苯基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噁吩基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基或萘啶基,并且被0-3个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

R^2 是苯基或二氢苯并呋喃基,并且被1-3个选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;并且

R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或氰基 C_{1-6} 烷基;

或其药学上可接受的盐,

其中术语“环烷基”指的是由3-7个碳构成的单环环系。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是苯基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,并且被0-3个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 是苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、苯并噁吩基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基或萘啶基,并且被0-3个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物, R^1 是苯基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噁吩基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基或萘啶基,并且被0-3个选自氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^2 是苯基或二氢苯并呋喃基,并且被1-3个选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、环烷基 C_{1-6} 烷基或氰基 C_{1-6} 烷基;

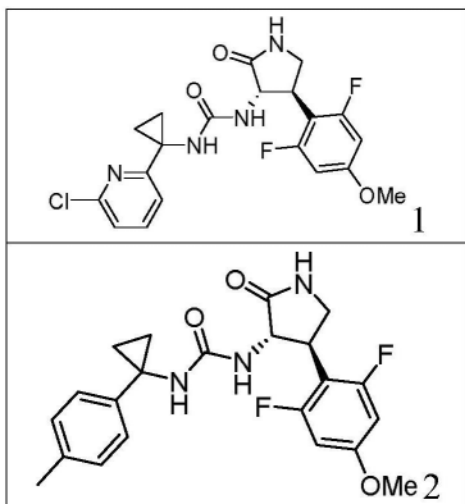
或其药学上可接受的盐,

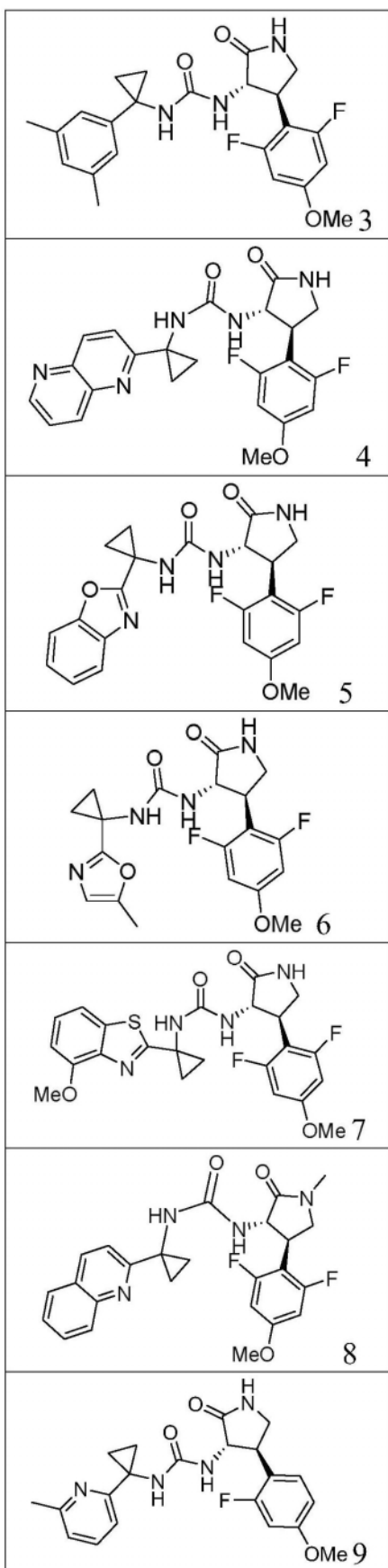
其中术语“环烷基”指的是由3-7个碳构成的单环环系。

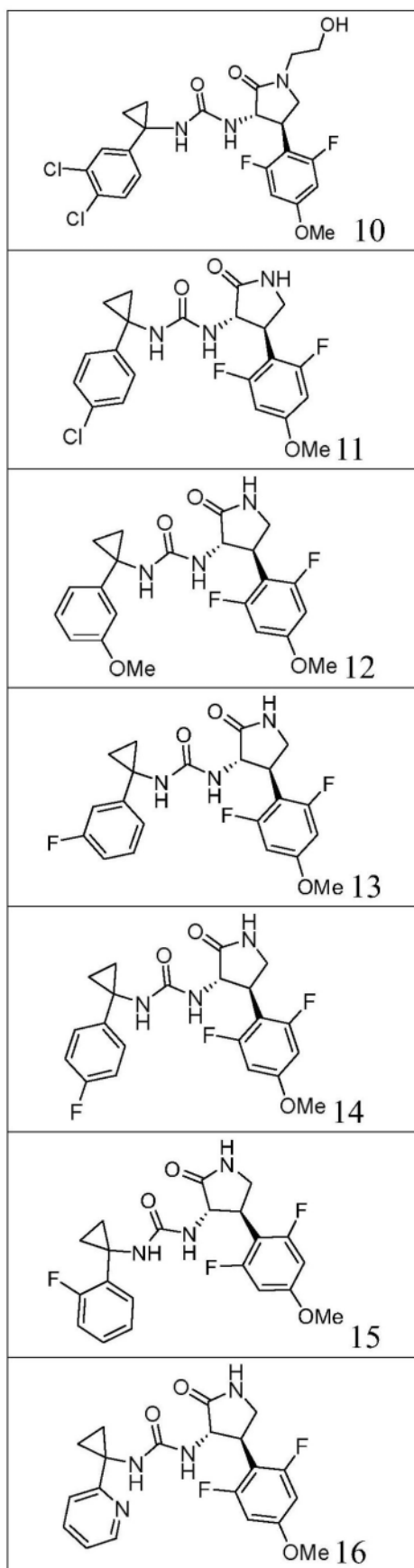
10. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基;

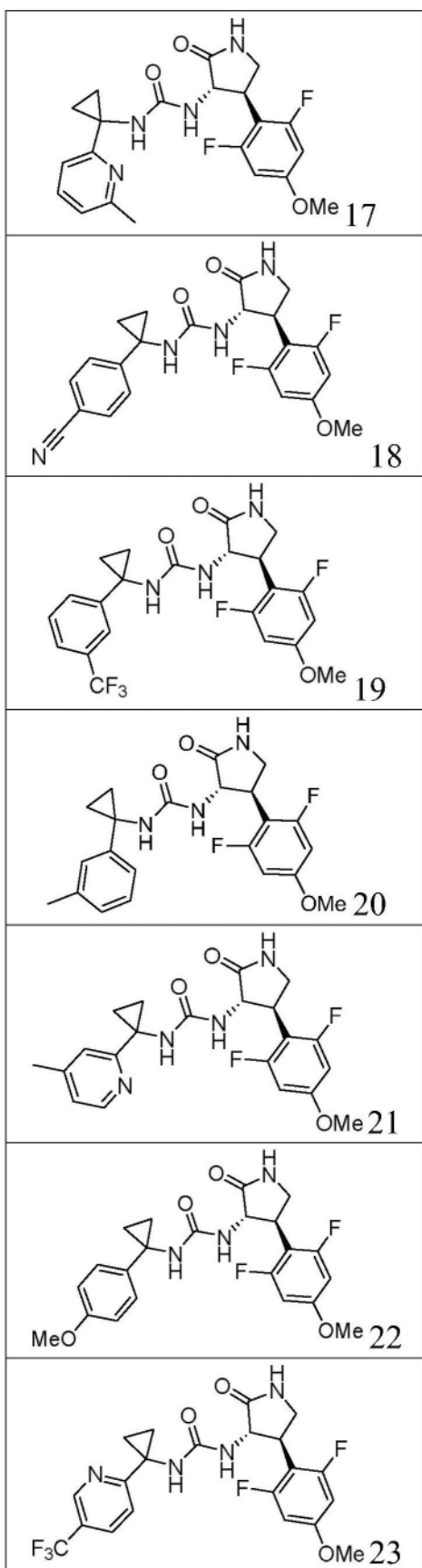
或其药学上可接受的盐。

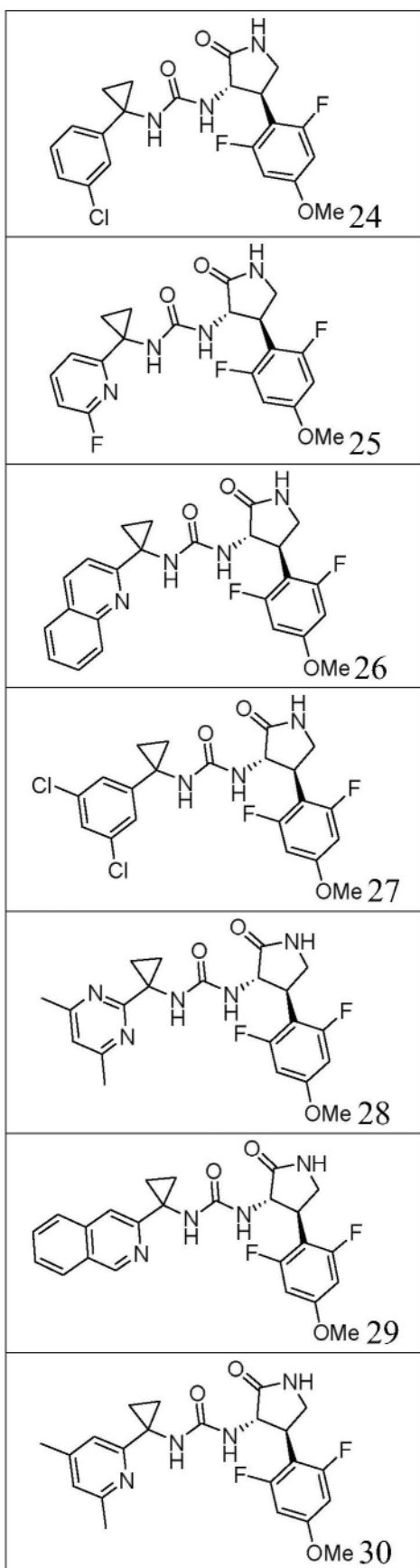
11. 一种化合物,其选自:

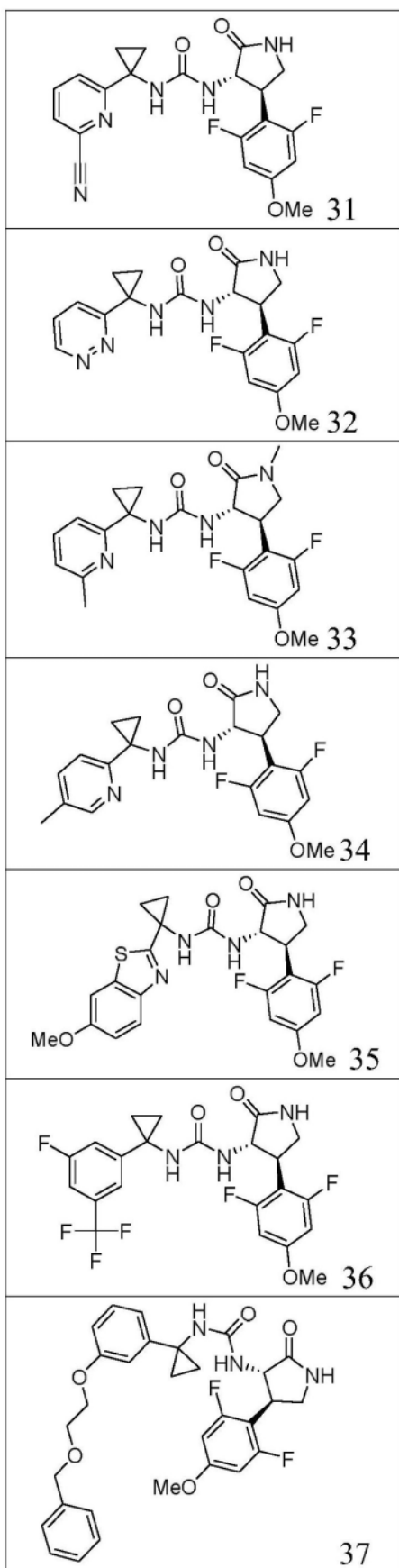


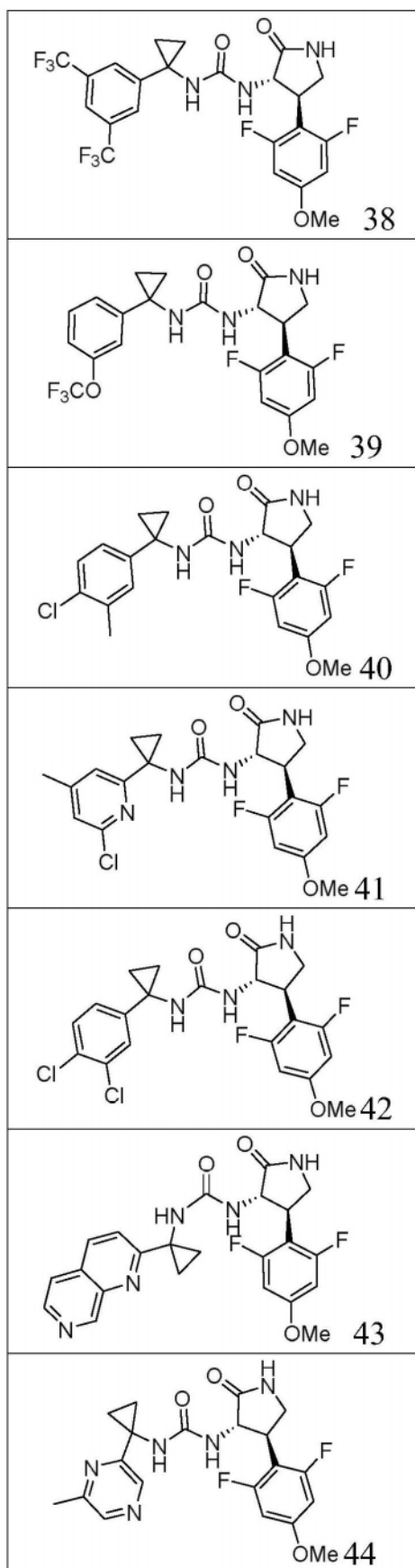


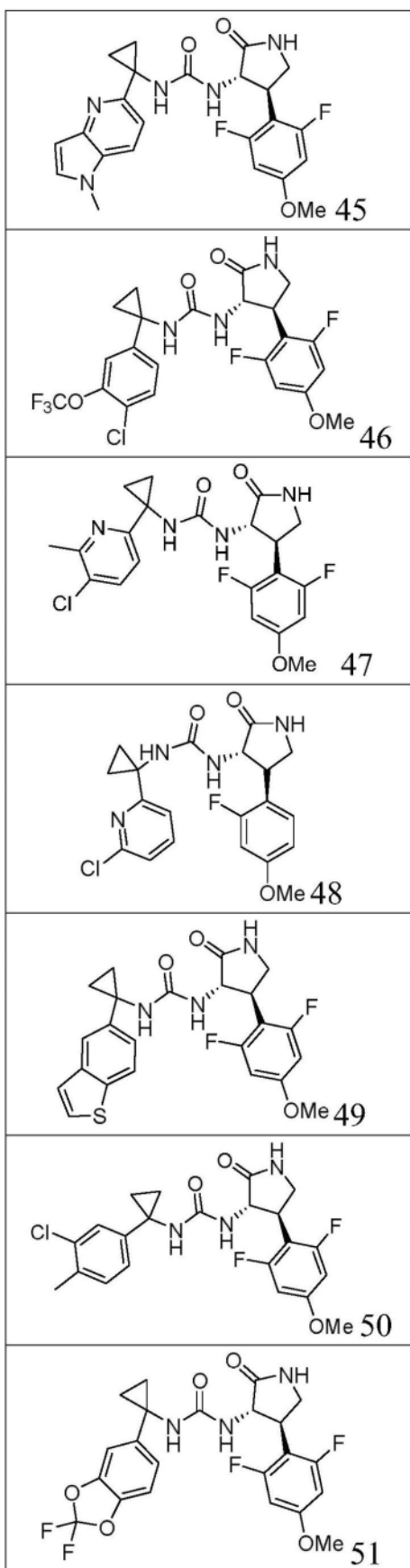


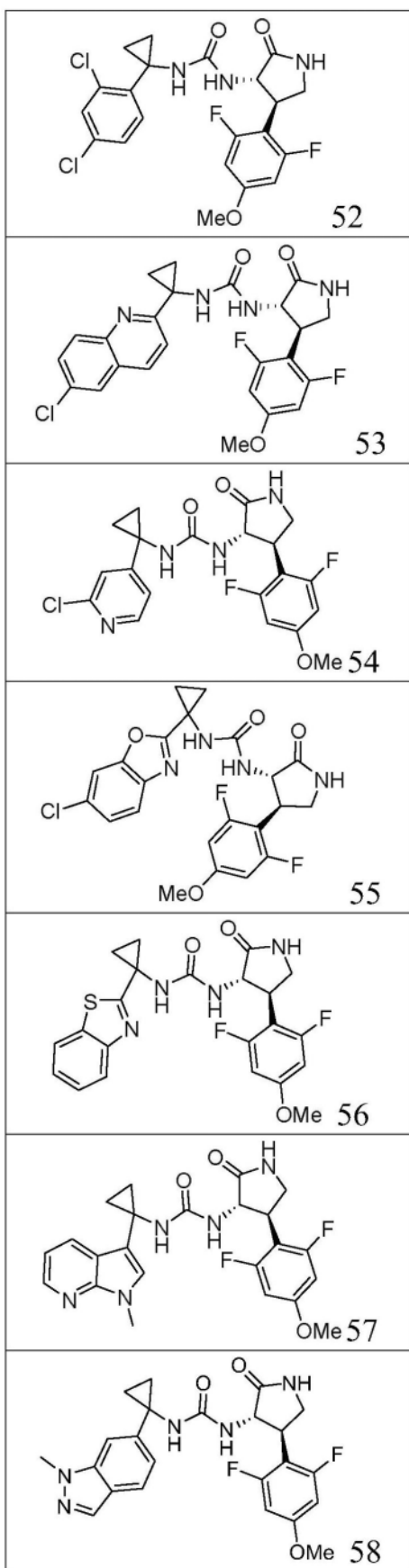


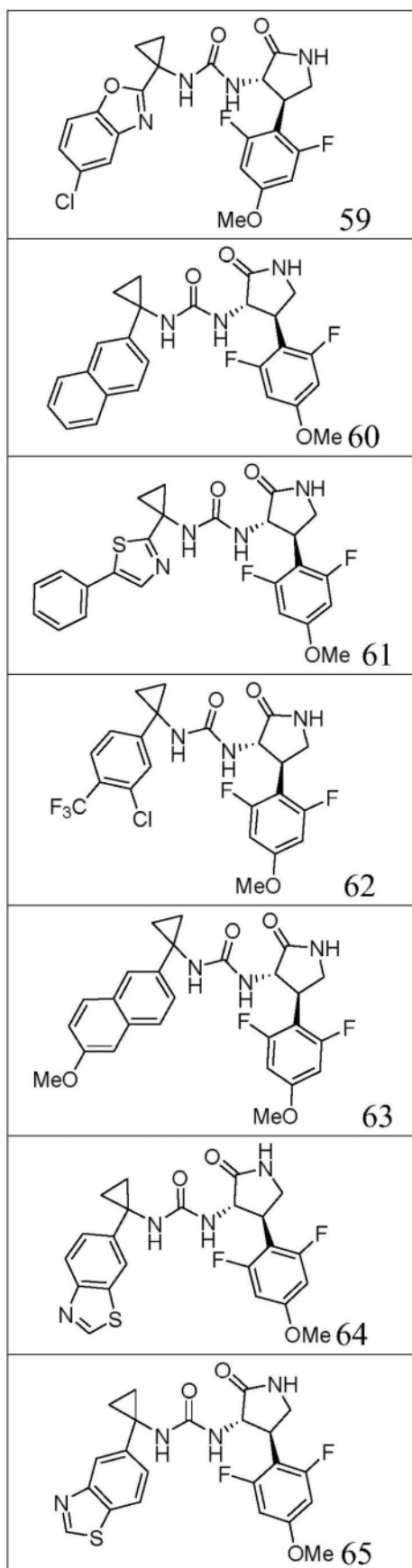


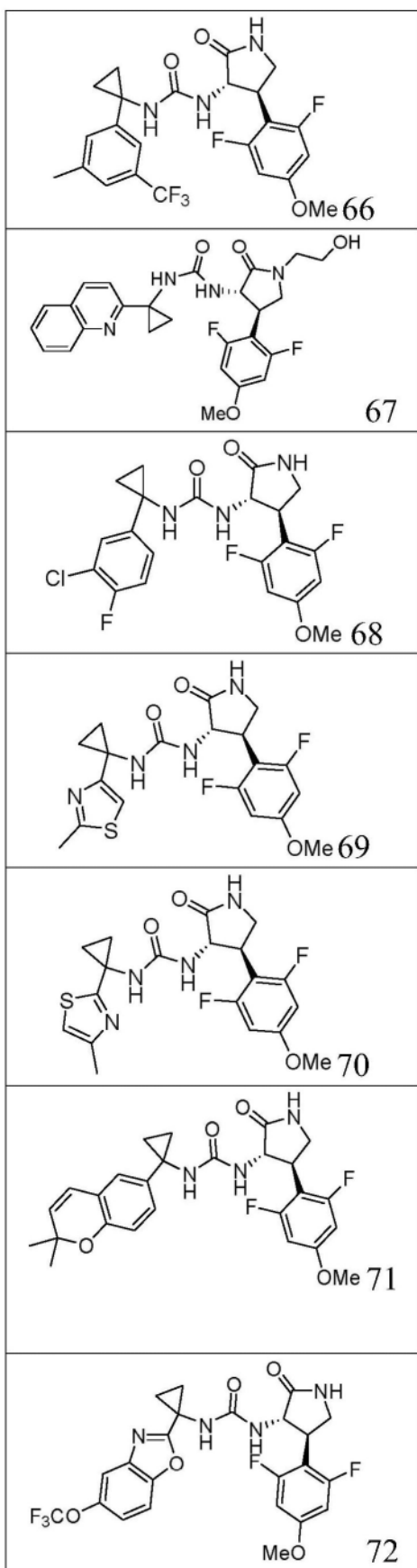


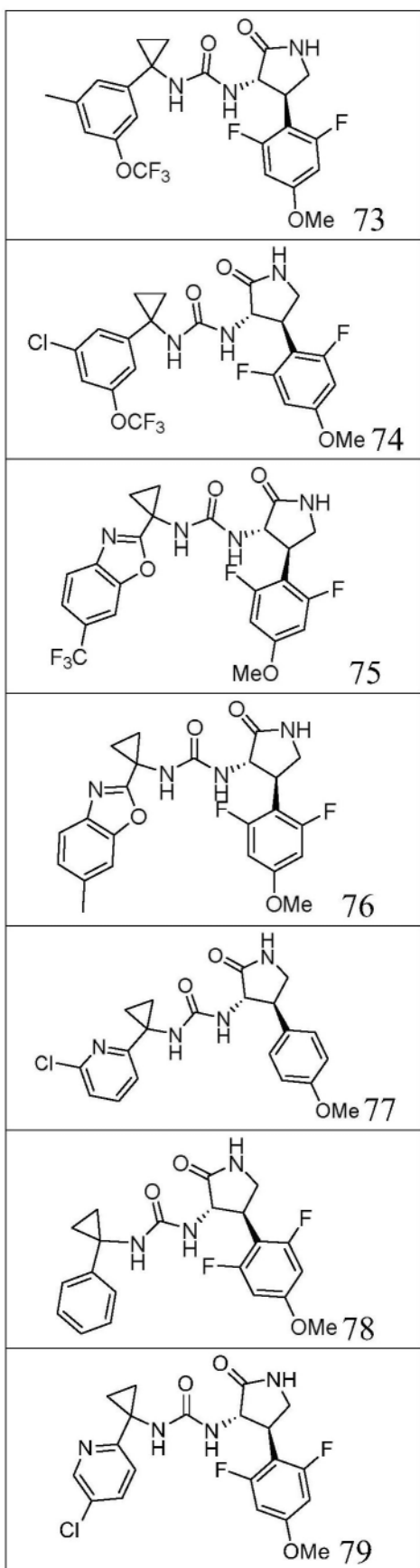


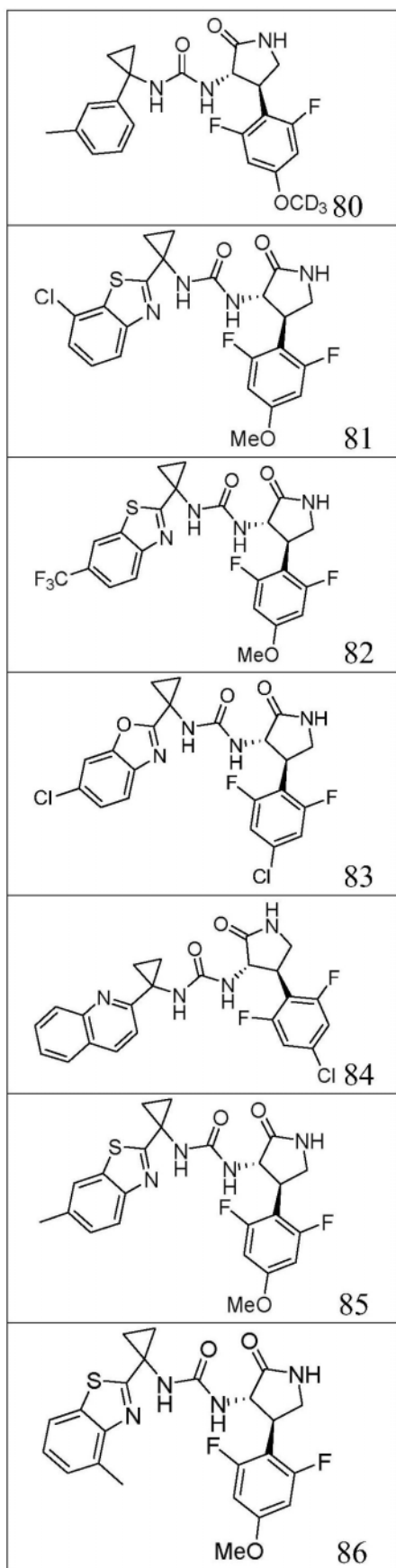


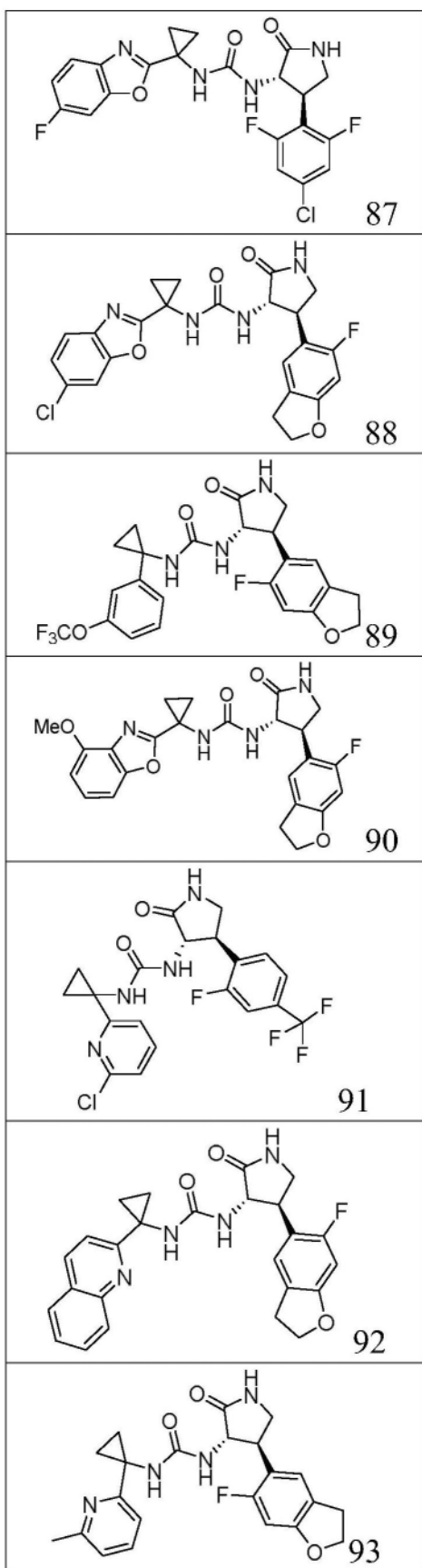


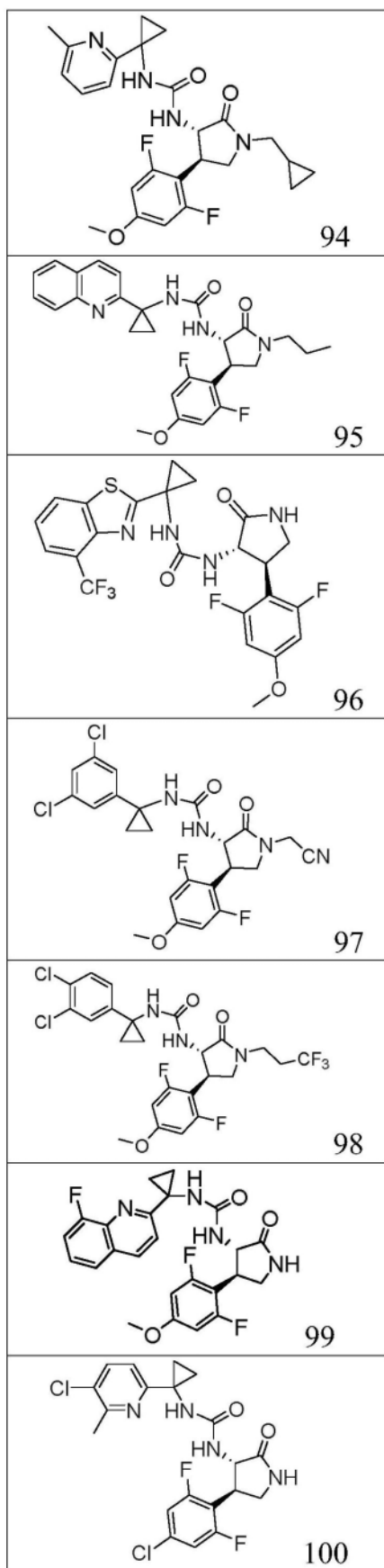


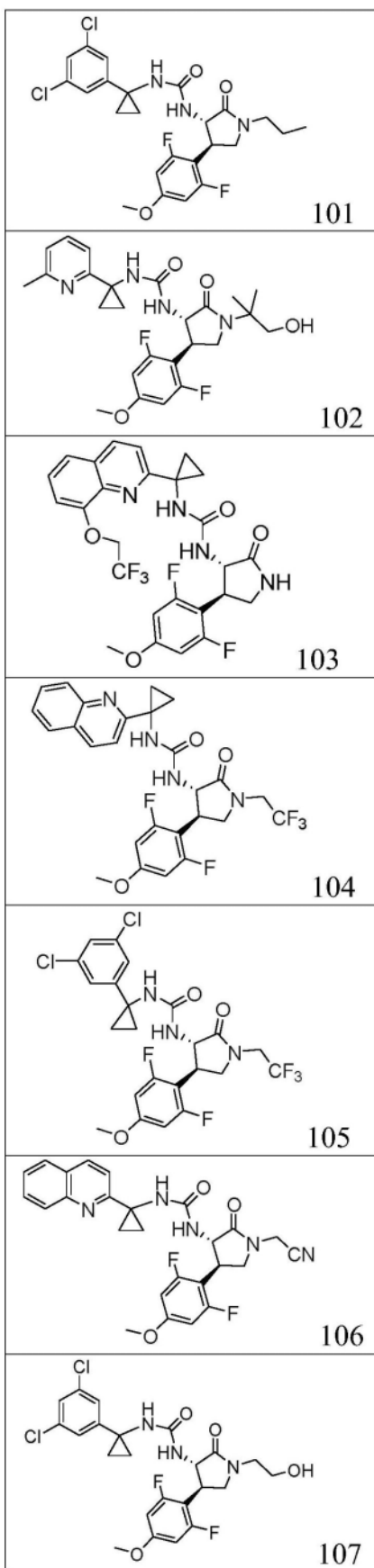


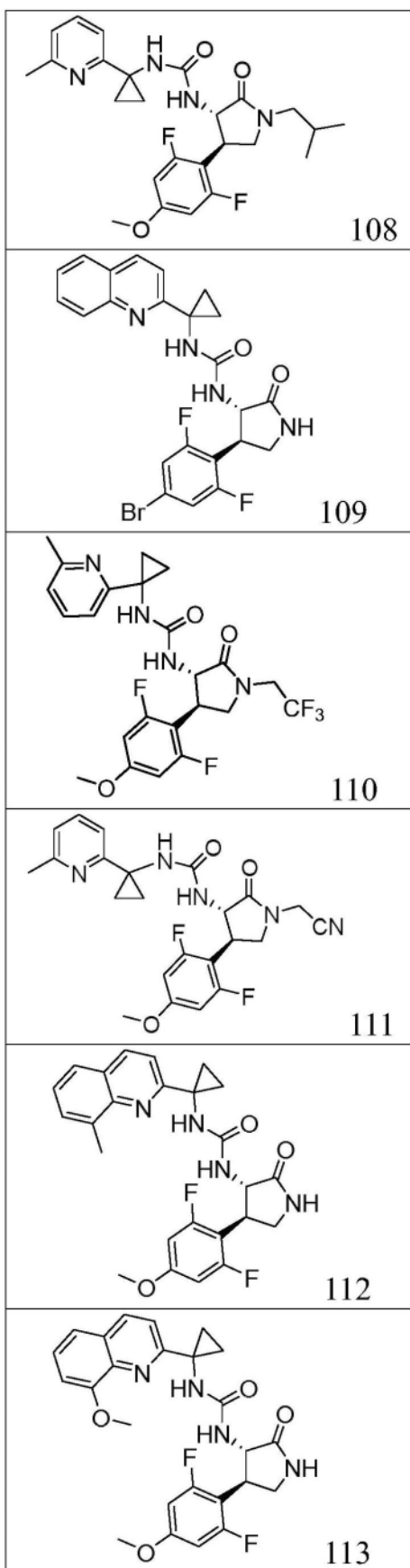












114

115

116

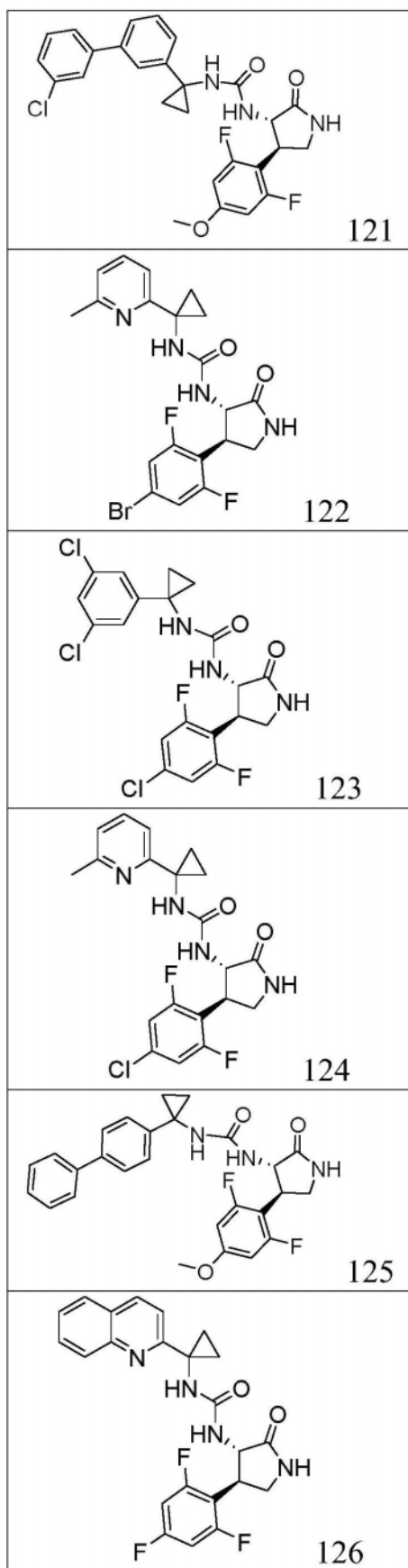
COc1cc(F)c([C@@H]2CCN(CC2)CCO)cc1FNC(C3CC3)c4ccncc4

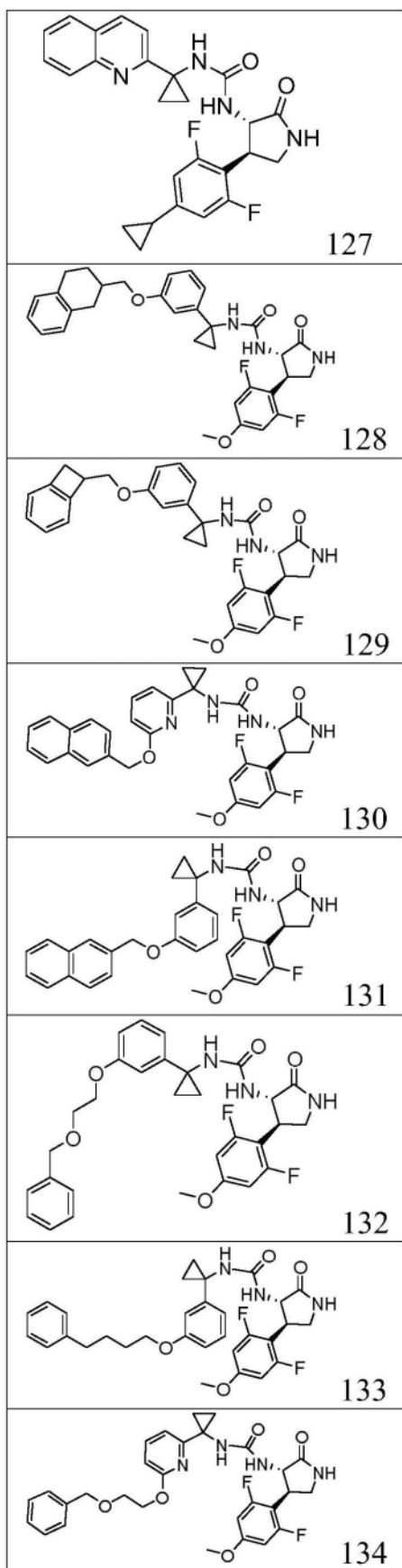
117

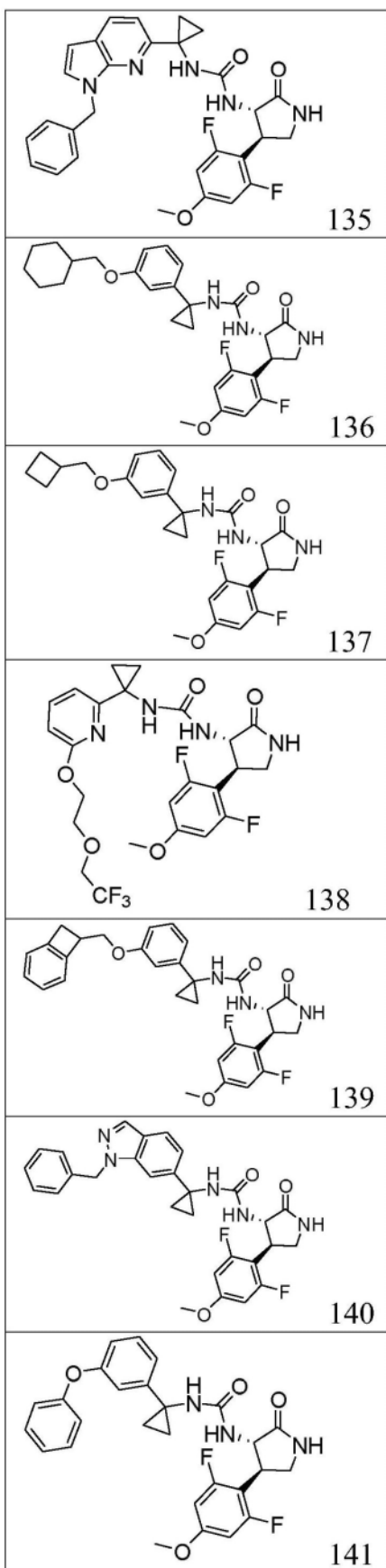
Chemical structure of compound 118, which is a complex molecule featuring a pyridine ring, a cyclopropane ring, a fluorinated benzene ring, and a hydroxyl group. The structure is shown in a skeletal format.

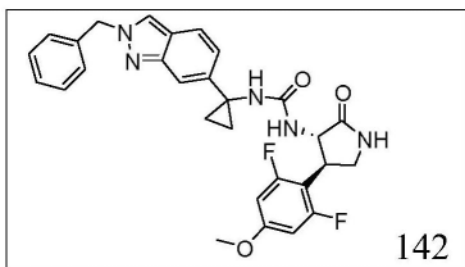
119

120









或其药学上可接受的盐。

12. 一种组合物, 其包含根据权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

13. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗心脏病的药物中的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途, 其中所述心脏病选自心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、急性冠状动脉疾病、急性心力衰竭、慢性心力衰竭和心脏医源性损害。

15. 根据权利要求13所述的用途, 其中所述治疗是在心肌梗塞后进行的。

环丙基脲甲酰肽2受体和甲酰肽1受体激动剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年6月9日提交的美国临时申请序列号62/517,259的权益,将所述申请通过引用以其整体特此并入。

背景技术

[0003] 本发明涉及作为甲酰肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰肽1 (FPR1) 受体激动剂的新型化合物,包含它们的组合物,以及使用它们例如用于治疗动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、和相关疾病的方法。

[0004] 甲酰肽受体2 (FPR2) 属于七跨膜结构域G蛋白偶联受体的小组,所述七跨膜结构域G蛋白偶联受体主要由哺乳动物吞噬白细胞表达并且已知在宿主防御和炎症中很重要。FPR2与FPR1和FPR3共有显著的序列同源性。这些受体共同结合大量结构上多样的激动剂组,包括充当化学引诱剂并且激活吞噬细胞的N-甲酰肽和非甲酰肽。内源性抗炎肽膜联蛋白A1及其N末端片段也结合人FPR1和FPR2。重要的是,属于新发现的一类小分子促消退介质 (small pro-resolution mediator, SPM) 的抗炎类花生酸脂氧素A₄已被确定为FPR2的特异性激动剂 (Ye RD., 等人, Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61)。

[0005] 内源性FPR2促消退配体 (诸如脂氧素A₄和膜联蛋白A1) 与受体结合,从而触发一系列细胞质级联反应,诸如Gi偶联、Ca²⁺动员和β-抑制蛋白募集。脂氧素A₄激活FPR2会改变肽激动剂 (诸如血清淀粉样蛋白A (SAA)) 的作用,并且根据细胞类型对磷酸化途径具有替代作用。脂氧素调节先天免疫系统和适应性免疫系统的组分,包括中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞和B细胞。在中性粒细胞中,脂氧素调节其运动、细胞毒性和寿命。在巨噬细胞中,脂氧素阻止其细胞凋亡并且增强胞葬作用。在大多数炎症细胞中,脂氧素还下调若干种促炎症细胞因子 (诸如IL-6、IL-1β和IL-8) 的表达,并且上调抗炎细胞因子IL-10的表达 (Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N., J. Inflamm. Res., 2015, 8, 181-92)。脂氧素对中性粒细胞和巨噬细胞的主要作用是终止炎症和引发炎症消退。后者主要负责增强抗纤维化伤口的愈合和使受伤的组织恢复至稳态 (Romano M., 等人, Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63)。

[0006] 慢性炎症是许多人类疾病发病机理途径的一部分,并且使用FPR2激动剂刺激消退途径可能具有保护作用 and 修复作用。局部缺血再灌注 (I/R) 损伤是若干种与高发病率和高死亡率相关的疾病 (诸如心肌梗塞和中风) 的共同特征。与局部缺血再灌注损伤引起的心肌细胞死亡和病理学重塑相关的非生产性伤口 (non-productive wound) 愈合会导致瘢痕形成、纤维化、和心脏功能的逐步丧失。提出FPR2调节可增强损伤后的心肌伤口愈合并且减少不良的心肌重塑 (Kain V., 等人, J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35)。此外,中枢神经系统中的FPR2促消退激动剂可能是用于治疗各种临床I/R病症的有用治疗剂,所述临床I/R病症包括脑中风 (Gavins FN., Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76) 和I/R诱导的脊髓损伤 (Liu ZQ, 等人, Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33)。

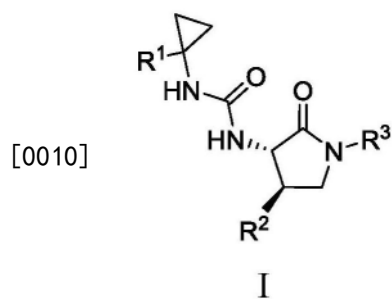
[0007] 除了用新型促消退激动剂靶向FPR2来治疗I/R诱导的损伤治疗剂的有益作用外,

这些配体的效用也可应用于其他疾病。在心血管系统中,发现FPR2受体及其促消退激动剂均负责致动脉粥样斑块稳定和愈合 (Petri MH., 等人, Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; 和 Fredman G., 等人, Sci. Trans. Med., 2015, 7 (275) ; 275ra20)。在慢性炎症人类疾病的临床前模型中, FPR2激动剂也已被显示是有益的, 所述慢性炎症人类疾病包括: 感染性疾病、银屑病、皮炎、眼部炎症、败血症、疼痛、代谢疾病/糖尿病、癌症、COPD、哮喘和过敏性疾病、囊性纤维化、急性肺损伤和纤维化、类风湿性关节炎和其他关节疾病、阿尔茨海默病、肾脏纤维化、和器官移植 (Romano M., 等人, Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M., 等人, Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755)。

发明内容

[0008] 本发明包括作为甲酰肽2 (FPR2) 受体激动剂和/或甲酰肽1 (FPR1) 受体激动剂的式I的化合物, 包含它们的组合物, 以及例如在动脉粥样硬化、心力衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD)、和相关疾病的治疗中使用它们的方法。

[0009] 本发明的一个方面是式I的化合物:



[0011] 其中:

[0012] R^1 是苯基、联苯基、二氢苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、或萘啶基, 并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、苄基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、苯基环己氧基、(三氟烷氧基)烷氧基、四氢萘基烷氧基、二环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-基烷氧基、萘基烷氧基、苯基烷氧基、联苯基烷氧基、(2,3-二氢-1H-茚-2-基)甲氧基、(环烷基)烷氧基、((苯基)烷氧基)烷氧基、和苯氧基的取代基取代;

[0013] R^2 是苯基、吡啶基、或二氢苯并呋喃基, 并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基、氘代烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代; 并且

[0014] R^3 是氢、烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、(环烷基)烷基、氰基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;

[0015] 或其药学上可接受的盐。

[0016] 本发明的另一方面是式I的化合物, 其中

[0017] R^1 是苯基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噻唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吡啶基、吡咯并吡啶

基、喹啉基、异喹啉基、或萘啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；

[0018] R^2 是苯基、吡啶基、或二氢苯并呋喃基，并且被1-3个选自卤素和烷氧基的取代基取代；并且

[0019] R^3 是氢、烷基、羟烷基、卤代烷基、环烷基烷基、氰基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

[0020] 或其药学上可接受的盐。

[0021] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^1 是苯基、二氢苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻吩基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、或萘啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；

[0022] R^2 是苯基或二氢苯并呋喃基，并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代；并且

[0023] R^3 是氢、烷基、羟烷基、卤代烷基、环烷基烷基、氰基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

[0024] 或其药学上可接受的盐。

[0025] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^1 是苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。

[0026] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^1 是二氢苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、或萘啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。

[0027] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^1 是苯基、二氢苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊烯基、色烯基、萘基、噁唑基、噻唑基、(苯基)噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡咯并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、或萘啶基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。

[0028] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^1 是苯基、萘基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吡啶基、吡啶基、氮杂吡啶基、萘啶基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、或噻二唑基，并且被0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷硫基、苯基、和 SO_2R^3 的取代基取代。

[0029] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^1 选自苯基、4-甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,4-二氯苯基、4-氯苯基、3-甲氧基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氰基苯基、3-三氟甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲氧基苯基、3-氯苯基、3,5-二氯苯基、3-氟-5-三氟甲基苯基、3,5-二-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-氯-3-甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-甲基苯基、2-萘基、3-氯-4-三氟甲基苯基、6-甲氧基-2-萘

基、3-甲基-5-三氟甲基苯基、4-氯-3-氟苯基、3-甲基-5-三氟甲氧基苯基、3-氯-5-三氟甲氧基、2-吡啶基、6-氯-2-吡啶基、5-氯-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、5-三氟甲基-2-吡啶基、6-氟-2-吡啶基、4,6-二甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、5-甲基-2-吡啶基、6-氯-4-甲基-2-吡啶基、5-氯-6-甲基-2-吡啶基、6-氯-2-吡啶基、2-氯-4-吡啶基、1,5-萘啶-2-基、苯并噁唑-2-基、5-甲基-2-噁唑基、4-甲氧基-2-苯并噁唑基、2-喹啉基、4,6-二甲基-2-嘧啶基、3-异喹啉基、3-哒嗪基、6-甲氧基-2-苯并噁唑基、1,7-萘啶-2-基、6-甲基-2-吡嗪基、1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基、5-苯并噁吩基、2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、2-苯并噁唑基、6-氯-2-喹啉基、2-氯-4-吡啶基、6-氯-2-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-6-基、5-氯-2-苯并噁唑基、5-苯基-2-噁唑基、6-苯并噁唑基、2-甲基-4-噁唑基、4-甲基-2-噁唑基、1-(2,2-二甲基-2H-色烯-6-基、5-三氟甲氧基-2-苯并噁唑基、6-三氟甲基-2-苯并噁唑基、5-甲基-2-苯并噁唑基、和乙氧基羰基。

[0030] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^2 是苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噁吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吡啶基、茛满基、茛满酮基、色满基，并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、氘代烷氧基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。

[0031] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^2 是苯基或二氢苯并呋喃基，并且被1-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、和卤代烷氧基的取代基取代。

[0032] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^2 选自2,6-二氟-4-甲氧基苯基、3-氟-5-甲氧基-2-吡啶基、6-氟-2,3-苯并二氢呋喃-5-基、2,6-二氟-4-(甲氧基-d3)苯基、2,6-二氟-4-二氟甲氧基苯基、4-溴-2,6-二氟苯基、和2,4,6-三氟苯基。

[0033] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^3 是氢、烷基、羟烷基、卤代烷基、环烷基烷基、氰基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

[0034] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^3 是氢、烷基、羟烷基、或烷氧基烷基；

[0035] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^3 是氢、烷基、或羟烷基；

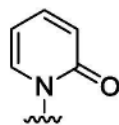
[0036] 本发明的另一方面是一种式I的化合物，其中 R^3 是氢、甲基、丙基、环丙基甲基、3,3,3-三氟丙基、2-羟基乙基、异丁基、1,1-二甲基-2-羟基乙基、2-羟基-2-甲基丙基、或5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。

[0037] 对于式I的化合物，可变取代基(包括 R^1 、 R^2 、和 R^3)的任何例子的范围可以独立地于可变取代基的任何其他例子的范围使用。因此，本发明包括不同方面的组合。

[0038] 除非另有说明，这些术语具有以下含义。“烷基”意指由1至6个碳构成的直链或支链烷基。“烯基”意指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“炔基”意指具有至少一个三键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“环烷基”意指由3至7个碳构成的单环的环体系。具有烃部分的术语(例如，烷氧基)包括对于烃部分的直链和支链异构体。“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤代到全卤代所有卤化异构体。“芳基”意指具有6至12碳原子的单环或二环芳族烃基团。二环体系可以由与芳族或非芳族碳环的环稠合的苯基组成。芳基的代表性例子包括但不限于苯基、茛满基、茛基、萘基、和四氢萘基。“杂芳基”意指具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至7元单环的或8

至11元双环的芳族环体系。如果不指定键合附接位置,那么所述键合可以在如本领域从业者所理解的任何适当的位置附接。取代基和键合模式的组合只是产生如本领域从业者所理解的稳定化合物的那些组合。括号中的和多重括号中的术语旨在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,术语如(R)烷基意指烷基取代基进一步被R取代基取代。

[0039] 杂芳基包含N取代的吡啶酮基:



[0040] 本发明包括所述化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中抗衡离子不显著促进所述化合物的生理活性或毒性并因此起药理学等效物作用的那些盐。这些盐可以根据常用的有机技术采用可商购的试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苯乍生(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0041] 一些本发明的化合物以立体异构形式存在。本发明包括所述化合物的所有立体异构形式,包括对映异构体和非对映异构体。制造和分离立体异构体的方法在本领域是已知的。本发明包括所述化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

[0042] 本发明旨在包括在所述化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。作为一般例子而非限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。此类化合物可以具有多种潜在用途,例如在确定生物活性中用作标准品和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利地改变生物学、药理学或药物动力学特性的潜力。

[0043] 生物学方法

[0044] N-甲酰肽受体(FPR)是一家族化学引诱剂受体,所述化学引诱剂受体促进炎症过程中的白细胞反应。FPR属于七跨膜G蛋白偶联受体超家族,并且与抑制性G蛋白(Gi)相关。已在人类中鉴定出三个家族成员(FPR1、FPR2和FPR3),并且主要以不同的分布存在于骨髓细胞中,并且也已报道在多个器官和组织中。激动剂结合后,FPR激活多种生理途径,诸如细胞内信号转导、Ca²⁺动员和转录。所述家族与一组多样的配体相互作用,所述配体包括激活促炎症和促消退下游反应的蛋白质、多肽和脂肪酸代谢物。

[0045] FPR2受体结合多个配体,以引起炎症反应和抗炎反应。由FPR2释放的炎症介质由诸如血清淀粉样蛋白A(SAA)和淀粉样蛋白β(1-42)的内源性蛋白质配体促进,而炎症的消退则由配体诱导的,所述配体包括花生四烯酸代谢产物脂氧素A₄(LXA₄)和Epi-脂氧素(ATL)以及二十二碳六烯酸代谢产物消退素D₁(RvD₁)。促消退脂肪酸代谢产物通过刺激巨噬细胞对凋亡的中性粒细胞的吞噬作用来经由FPR2受体介导炎症的抑制和消退。去除凋亡的中性粒细胞诱导激活促消退途径的细胞因子的释放。

[0046] FPR1受体最初是作为针对含有N-甲酰基甲硫氨酸的肽(诸如N-甲酰基甲硫氨酸-

亮氨酸-苯丙氨酸 (FMLP)) 的高亲和力受体分离的。所述蛋白将哺乳动物的吞噬细胞和血液白细胞引导到入侵的病原体或发炎的组织部位并且激活这些细胞以杀死病原体或清除细胞碎片。

[0047] FPR2和FPR1环腺苷一磷酸 (cAMP) 测定。将毛喉素 (对于FPR2为最终5 μ M或对于FPR1为最终10 μ M) 和IBMX (最终200 μ M) 的混合物添加到预先用在DMSO中的测试化合物 (最终1%) 以在1.7nM至100 μ M范围内的最终浓度点样的384孔Proxiplate (Perkin-Elmer) 中。在补充有10%合格FBS、250 μ g/ml博来霉素和300 μ g/ml潮霉素 (Life Technologies) 的F-12 (Ham's) 培养基中培养过表达人FPR1或人FPR2受体的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO)。通过在补充有0.1% BSA (Perkin-Elmer) 的达尔伯克PBS (Dulbecco's PBS) (含钙和镁) (Life Technologies) 中添加2,000个人FPR2细胞/孔或4,000个人FPR1细胞/孔来开始反应。将反应混合物在室温下孵育30min。根据制造商的说明,使用HTRF HiRange cAMP测定试剂盒 (Cisbio) 确定细胞内cAMP的水平。分别在提供的裂解缓冲液中制备缀合穴状物的抗cAMP和d2荧光团标记的cAMP的溶液。反应完成后,将细胞用等体积的d2-cAMP溶液和抗cAMP溶液裂解。室温孵育1h后,使用Envision (Perkin-Elmer) 在400nm激发下以及在590nm和665nm处的双重发射下测量时间分辨的荧光强度。用浓度在从1 μ M至0.1pM范围内的外部cAMP标准品通过绘制从665nm发射的荧光强度与从590nm发射的荧光强度比率与cAMP浓度的关系曲线来构建校准曲线。然后通过从cAMP水平与化合物浓度的关系图拟合4参数逻辑斯谛方程来确定化合物抑制cAMP产生的效力和活性。

[0048] 以下公开的示例性实施例在上述FPR2和FPR1 cAMP测定中进行测试,并且发现具有FPR2和/或FPR1激动剂活性。在其中一种测定中观察到IC₅₀值的范围为 \leq 1 μ M (1000nM)。下表1列出了针对以下实施例测量的在FPR2和FPR1 cAMP测定中的EC₅₀值。

[0049] 表1.

[0050]

化合物	hFPR1 cAMP EC ₅₀ (μ M)	hFPR2 cAMP2 EC ₅₀ (μ M)
1	0.82	0.0083
2	0.66	0.033
4	1.0	0.11
8	0.066	0.0057
19	2.3	0.049
26	0.32	0.0064
47	0.27	0.0023
48	0.14	0.0097
50	0.20	0.0017
53	0.43	0.012
63	1.5	0.034
67	0.70	0.063
85	1.6	0.012
94	0.026	0.0015
95	0.019	0.0017
96	0.12	0.0020

110	0.15	0.014
115	0.28	0.025
131	1.0	0.004

[0051] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有EC₅₀值<0.01μM (10nM)的FPR2激动剂活性:1、17、21、22、30、32、35、36、37、38、43、44、47、48、54、61、86、94-108、和128-132。

[0052] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有EC₅₀值在0.01μM与0.1μM之间的FPR2激动剂活性:2、4、5、6、10、11、13、14、16、18、19、24、25、28、31、34、39、40、41、42、45、46、49、50、51、53、58、59、62、65、66、67、68、72、73、74、76、79、81、82、84、85、87、88、89、90、92、109-123和133-140。

[0053] 在上述hFPR2测定中测试以下实施例,并且发现所述实施例具有EC₅₀值在0.1μM与1μM之间的FPR2激动剂活性:3、7、8、9、12、15、20、23、26、27、29、33、52、55、56、60、63、64、69、70、71、75、78、80、81、91、93、124-127和141-142。

[0054] 药物组合物和使用方法

[0055] 可以将本发明的化合物给予患者以治疗多种病症和障碍,包括动脉粥样硬化,心力衰竭,包括哮喘、COPD、囊性纤维化在内的肺部疾病,包括多发性硬化在内的神经炎症疾病,阿尔茨海默病,中风,和诸如炎症性肠病、类风湿性关节炎、银屑病、败血症和肾脏纤维化的慢性炎症疾病。

[0056] 本发明的另一方面是一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式I的化合物与药物载体的组合。

[0057] 本发明的另一方面是一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式I的化合物与至少一种其他治疗剂和药物载体的组合。

[0058] 除非另有说明,否则以下术语具有所叙述的含义。术语“患者”意指如本领域从业者所确定的适合于疗法的受试者,并且包括如本领域从业者所理解的可从用FPR2和/或FPR1激动剂的治疗中受益的所有合适的哺乳动物物种,包括人。常见风险因素包括但不限于年龄,性别,体重,家族史,睡眠呼吸暂停,饮酒或吸烟,缺乏运动性心律不齐,或胰岛素抵抗迹象,诸如黑棘皮病、高血压、血脂异常、或多囊卵巢综合征(PCOS)。“治疗”(“Treating”或“treatment”)包括如本领域从业者所理解的对患者的治疗,并且包括抑制疾病状态,即阻止其发展;减轻疾病状态,即引起疾病状态的消退;和/或防止患者发生疾病状态。“治疗有效量”旨在包括如本领域从业者所理解的有效或有益的化合物的量。

[0059] “药物组合物”意指这样的组合物,所述组合物包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合。“药学上可接受的载体”是指如本领域从业者所理解的用于递送生物活性剂的介质,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流量调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、加香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂、和分配剂。药学上可接受的载体是根据本领域普通技术人员已知的许多因素来配制的。这些包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质;待给予含有所述药剂的组合物的受试者;所述组合物的预期给予途径;以及目标治疗适应症。合适的药学上可接受的载体以及其选择中涉及的因素的描述在本领域中是已知的,例如参考文献Allen, L.V., Jr. 等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2卷), 第22版, Pharmaceutical Press (2012)。

[0060] 固体组合物通常以剂量单位来配制,并且提供从约1至1000mg活性成分/剂量的组合物是优选的。剂量的一些例子是1mg、10mg、100mg、250mg、500mg、和1000mg。

[0061] 液体组合物通常在剂量单位范围内。通常,液体组合物将在1-100mg/mL的单位剂量范围内。剂量的一些例子是1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL和100mg/mL。

[0062] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式I的化合物给予患者。

[0063] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,其中所述心脏病选自心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭、急性冠状动脉疾病、急性心力衰竭、慢性心力衰竭和心脏医源性损害。

[0064] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,其中所述治疗是在心肌梗塞后进行的。

[0065] 本发明的另一方面是其中所述心脏病与慢性心力衰竭相关的方法。

[0066] 本发明的另一方面是其中所述治疗是为了改善心肌伤口愈合的方法。

[0067] 本发明的另一方面是其中所述治疗是为了改善减少心肌纤维化的方法。

[0068] 本发明涵盖所有常规给予方式;口服方法和肠胃外方法是优选的。通常,给药方案将类似于临床上使用的其他心血管药剂。用于本发明的化合物的剂量方案和给予方式将取决于本领域从业人员已知的因素,并且包括接受者的年龄、性别、健康、医疗状况、和体重;和症状的性质和程度;同期治疗的种类;治疗频率;给予途径、和所希望的效果。典型地,日剂量将为每日0.1-100mg/kg体重。通常,口服给予需要化合物较多,而肠胃外给予需要化合物较少。然而,具体的给药方案将由医生使用合理的医学判断来确定。

[0069] 本发明的另一方面是一种用于治疗心脏病的方法,所述方法包括将治疗有效量的式I的化合物与至少一种其他治疗剂联合给予患者。

[0070] 本发明的化合物可以与可用于治疗上述疾病或障碍的其他合适治疗剂组合使用,所述其他合适治疗剂包括:抗动脉粥样硬化药剂、抗血脂异常药剂、抗糖尿病药剂、抗高血糖药剂、抗高胰岛素血症药剂、抗血栓形成药剂、抗视网膜病变药剂、抗神经病药剂、抗肾病药剂、抗局部缺血药剂、抗高血压药剂、抗肥胖症药剂、抗血脂过多药剂、抗高甘油三酯血症药剂、抗高胆固醇血症药剂、抗再狭窄药剂、抗胰腺药剂、降血脂药剂、厌食药剂、记忆增强药剂、抗痴呆药剂、认知促进药剂、食欲抑制剂、用于治疗心力衰竭的药剂、用于治疗外周动脉疾病的药剂、用于治疗恶性肿瘤的药剂、以及抗炎药剂。

[0071] 本发明的化合物可与以下一种或多种、优选一种至三种心力衰竭药剂一起使用,所述心力衰竭药剂选自髓袢利尿剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、硝酰基供体、RXFP1激动剂、APJ激动剂和强心剂。这些药剂包括但不限于呋塞米、布美他尼、托拉塞米、沙库必曲-缬沙坦(sacubitril-valsartan)、噻嗪类利尿剂、卡托普利、依那普利、赖诺普利、卡维地洛、美托洛尔、比索洛尔、serelaxin、螺旋内酯甾酮、依普利酮、伊伐布雷定、坎地沙坦、依普沙坦、irbestarin、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦、和缬沙坦。

[0072] 本发明的化合物在涉及FPR2的测试或测定中也可用作标准或参比化合物,例如作为质量标准或对照。可以将此类化合物以商业试剂盒提供,例如用于在涉及FPR2活性的药物研究中使用。例如,可以将本发明的化合物在测定中用作参比,以将其已知活性与具有未

知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定,并且提供比较基础,特别是如果测试化合物是参比化合物的衍生物。当开发新的测定或方案时,可以使用根据本发明的化合物来测试它们的有效性。本发明化合物也可用于涉及FPR2的诊断测定。

[0073] 化学方法

[0074] 将如本文所用的缩写定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“°C”表示摄氏度,“aq”表示水性,“Col”表示柱,“eq”表示一个或多个当量,“g”表示克,“mg”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示毫升,“μL”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔,“nM”表示纳摩尔,“mol”表示摩尔,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“ON”表示过夜,“atm”表示大气压,“psi”表示磅/平方英寸,“conc.”表示浓缩的,“aq”表示“水性”,“sat”或“sat’d”表示饱和的,“MW”表示分子量,“mw”或“μ波”表示微波,“mp”表示熔点,“Wt”表示重量,“MS”或“Mass Spec”表示质谱,“ESI”表示电喷雾电离质谱,“HR”表示高分辨率,“HRMS”表示高分辨率质谱,“LCMS”表示液相色谱质谱,“HPLC”表示高压液相色谱,“RP HPLC”表示反相HPLC,“TLC”或“tlc”表示薄层色谱,“NMR”表示核磁共振光谱,“nOe”表示核欧弗豪塞(Overhauser)效应光谱,¹H”表示质子,“δ”表示德尔塔,“s”代表单峰,“d”表示二重峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹,并且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0075]

Ac	乙酸的
AcOH	乙酸
ACN (或 MeCN)	乙腈
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
Bn	苄基
Boc	叔丁基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二-叔丁酯
Bu	丁基
dba (Pd ₂ (dba) ₃)	二亚苄基丙酮
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺

[0076]

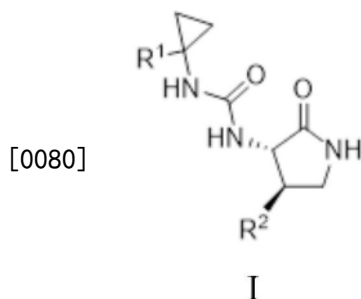
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
<i>i</i> -Bu	异丁基
<i>i</i> -Pr	异丙基
LAH	氢化铝锂
Me	甲基
MeOH	甲醇
NMM	<i>N</i> -甲基吗啉
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
Ph	苯基
Pr	丙基
<i>t</i> -Bu	叔丁基
TBDMS-Cl	叔丁基二甲基氯硅烷
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TBDPS	叔丁基二苯基甲硅烷基
TBDPS-Cl	叔丁基二苯基氯硅烷
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Ts	甲苯磺酰基

[0077] 本发明的化合物可以通过本领域已知的多种方法来制造,所述方法包括以下方案和具体实施方案部分中的那些方法。合成方案中所示的结构编号和变量编号不同于权利要求书或说明书其余部分中的结构或变量编号,并且不应与其混淆。方案中的变量仅意图说

明如何制备本发明的一些化合物。

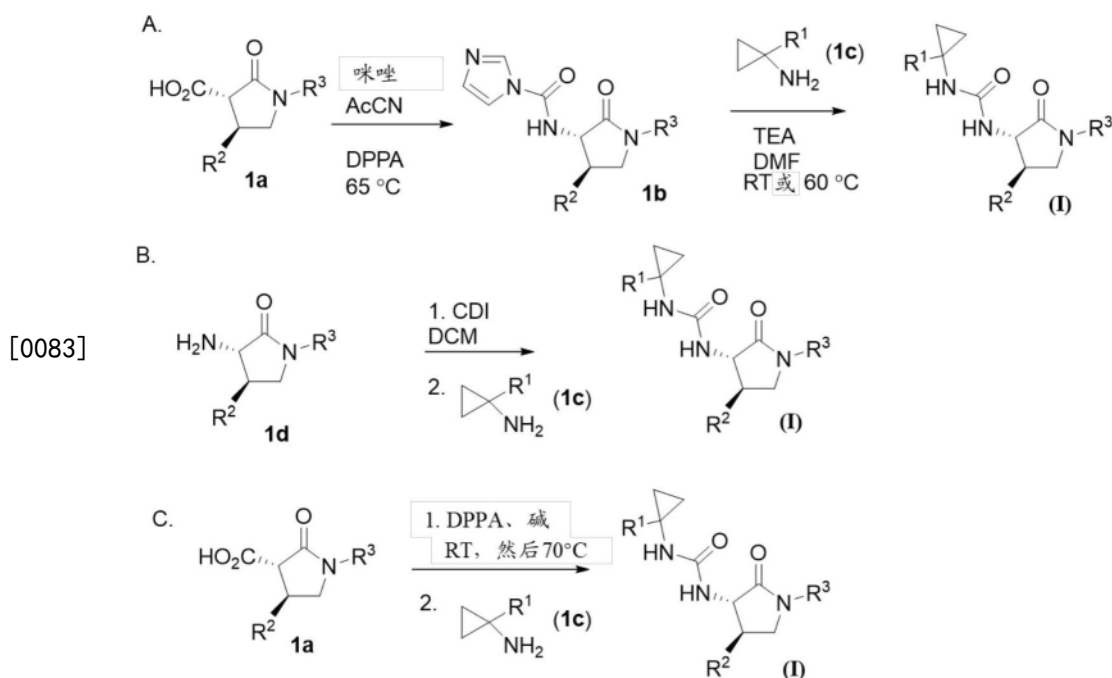
[0078] 本公开文本并不限于前述说明性实施例,并且所述实施例在所有方面中都应视为说明性而不是限制性的,并且因此意图包含在权利要求的等效内容的含义和范围内的所有变化。

[0079] 具有其中 R^1 和 R^2 如上所定义的通式I的化合物可以通过以下一种或多种合成方案来制备。



[0081] 本发明的环丙基脲化合物可以通过方案1中概述的通用路线来制备。可以经由路线A使式1a的羧酸在咪唑的存在下经受库尔修斯重排(Curtius rearrangement)以提供咪唑甲酰胺中间体1b。使1b与适当的环丙胺1c或相应的环丙胺盐酸盐在TEA的存在下在合适的溶剂诸如DMF中在25°C-60°C下反应,提供本发明式(I)的脲化合物。可替代地,经由路线B,可以通过在室温下在DCM中搅拌将胺1d用CDI活化,并且在不分离经活化的胺的情况下添加环丙胺1c以形成目标环丙基脲。如路线C所展示,也可以使在1a的库尔修斯反应中形成的中间体异氰酸酯与环丙胺原位反应以给出目标脲。

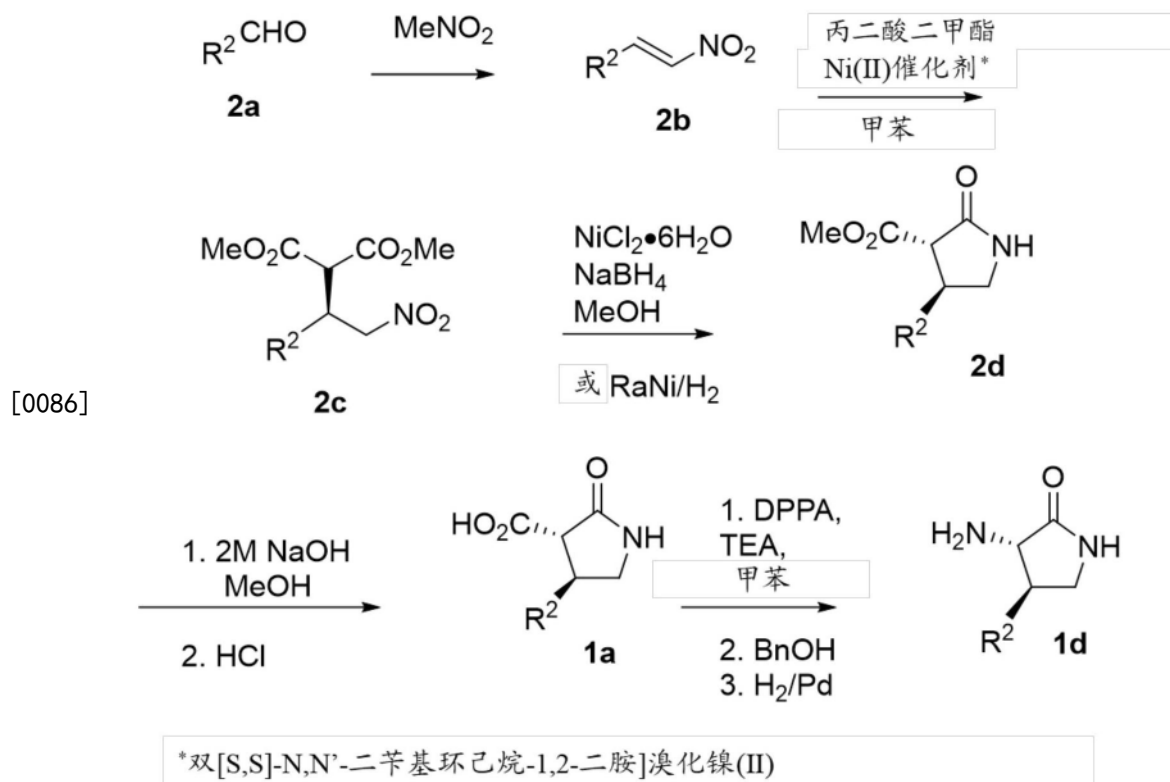
[0082] 方案1



[0084] 羧酸中间体1a可以如方案2中概述的和如W0 2015/079692中所述来制备,将所述专利以其整体并入本文。将芳基或杂芳基醛与硝基甲烷缩合以提供硝基烯烃2b,然后将所述硝基烯烃与丙二酸二甲酯缩合以给出中间体2c。用NiCl₂/NaBH₄还原硝基提供相应的胺,将所述胺环化为内酰胺2d。然后所述酯的水解提供酸中间体1a。可以经由库尔修斯重排将

式1a的酸中间体进一步转化为胺中间体1d,其中中间体异氰酸酯被苯甲醇原位捕获。所得氨基甲酸苄酯的氢解给出胺中间体1d。

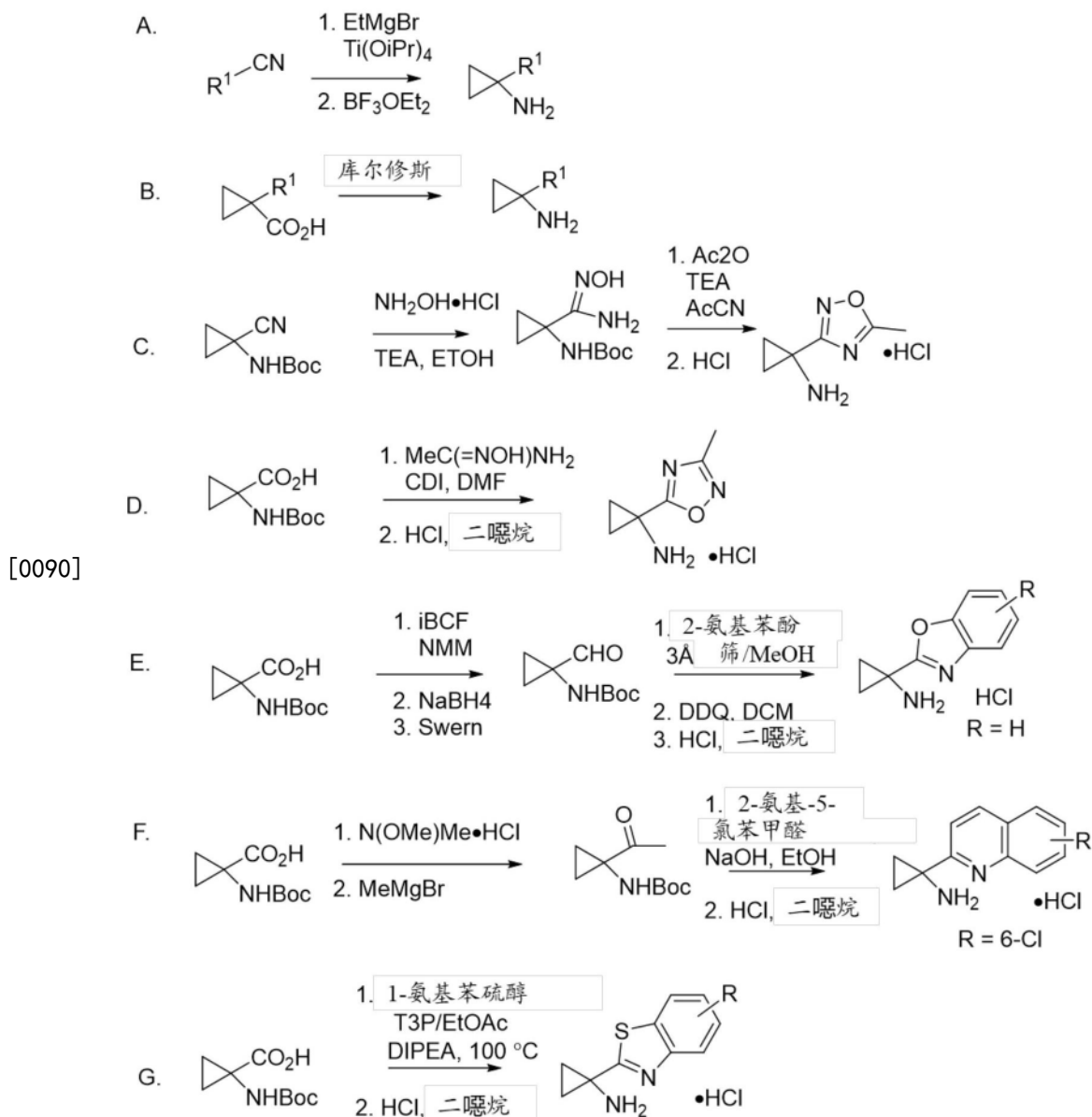
[0085] 方案2



[0087] 式1c的环丙胺是可商购的或可以通过各种已知方法制备的,所述已知方法的代表性例子在方案3中示出。根据Bertus和Szymoniak的方法(J.Org.Chem.2003,68,7133-7136),在异丙醇钛的存在下用乙基溴化镁处理芳基或杂芳基腈3a,然后用三氟化硼醚化物处理,提供如方案2路线A中概述的必需环丙胺1c。芳基和杂芳基腈起始材料是可商购的或者可以通过使用本领域技术人员已知的方法直接用氰化铜置换或经由钯催化的氰化反应从相应的溴化物获得。在有机合成领域技术人员已知的标准条件下,可以通过与溴化钾或溴化铜进行桑德迈尔反应(Sandmeyer reaction)从相应的芳基或杂芳基胺获得不可商购的溴化物。

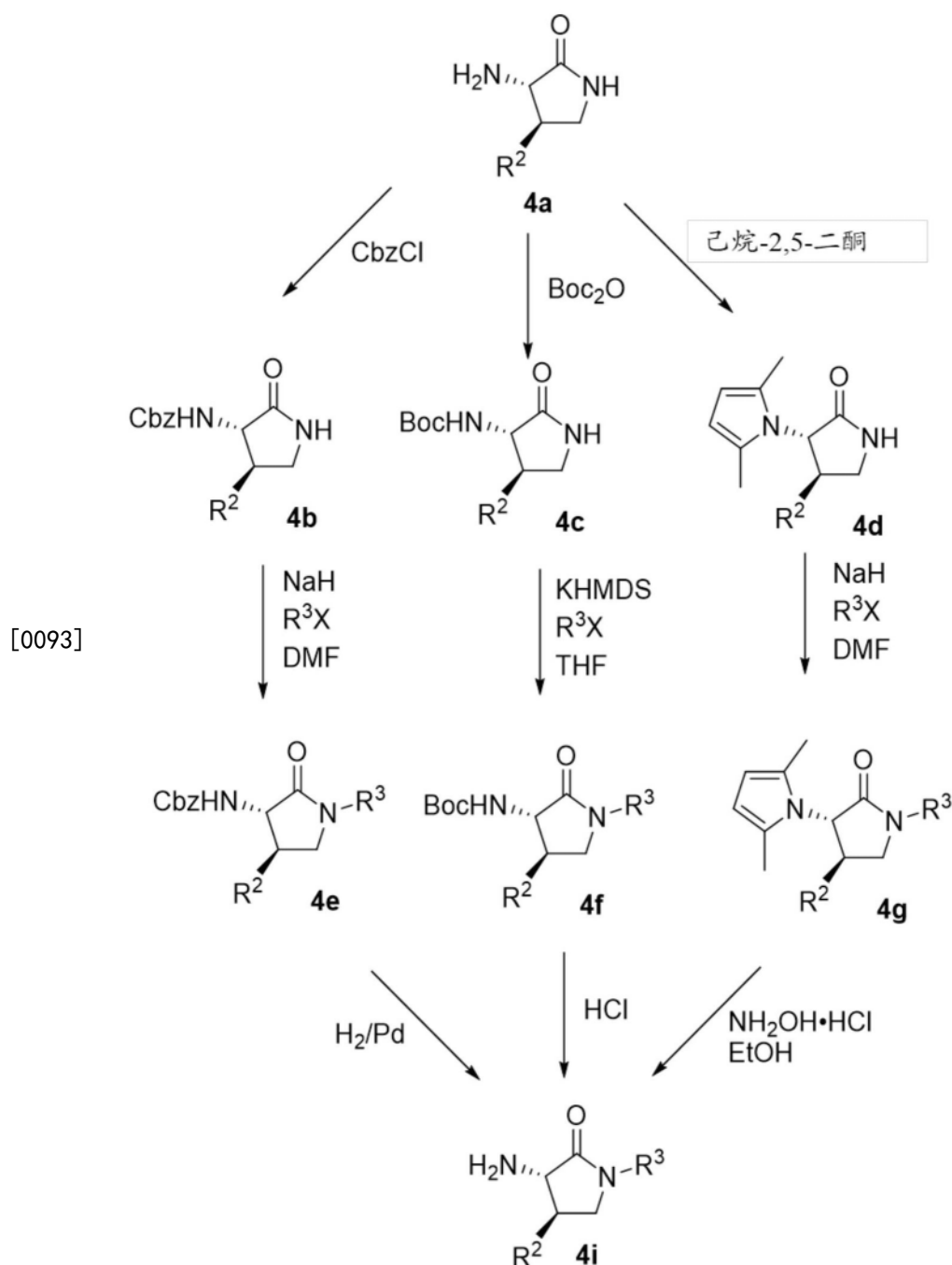
[0088] 可替代地,可以如使用方案3路线B中概述的库尔修斯重排从相应的式3d的芳基或杂芳基环丙基羧酸获得环丙胺。除了这些通用方法之外,可以从适当保护的1-氨基环丙基-1-甲酸或腈开始制备可用于合成本发明化合物的另外的杂芳基环丙胺,如方案2路线C-G和其后的实施例中所展示。用于这些转化的合适的胺保护基团包括Boc或Cbz。

[0089] 方案3



[0091] 其中R³是烷基或经取代的烷基的本发明的化合物可以如方案4中概述来制备,其中首先使用合适的保护基团诸如Boc、Cbz或2,5-二甲基吡咯或邻苯二甲酰亚胺保护式4a的化合物的氨基以分别提供式4b、4c和4d的化合物。在碱诸如氢化钠或六甲基二硅氮化钾的存在下在从0℃至室温的温度下用烷基溴或烷基氯将内酰胺氮烷基化以提供中间体4e、4f和4g。然后除去保护基团,提供胺中间体4i,可以按照方案1中针对将胺1d转化为式(I)化合物概述的步骤将所述胺中间体转化为本发明的化合物。

[0092] 方案4



[0094] 除了在另有说明的情况下,在示例性实施例中使用以下方法。中间体和最终产物的纯化通过正相或反相色谱进行。除非另有指示,否则使用预填充的 SiO_2 柱用己烷和乙酸乙酯或DCM和MeOH的梯度洗脱进行正相色谱。使用C18柱用UV 220nm或制备型LCMS检测进行反相制备型HPLC,其中用溶剂A(90%水、10%MeOH、0.1%TFA)和溶剂B(10%水、90%MeOH、0.1%TFA)的梯度进行洗脱,或用溶剂A(95%水、5%ACN、0.1%TFA)和溶剂B(5%水、95%ACN、0.1%TFA)的梯度进行洗脱,或用溶剂A(95%水、2%ACN、0.1% HCOOH)和溶剂B(98%ACN、2%水、0.1% HCOOH)的梯度进行洗脱,或用溶剂A(95%水、5%ACN、10mM NH_4OAc)和溶剂B(98%ACN、2%水、10mM NH_4OAc)的梯度进行洗脱,或用溶剂A(98%水、2%ACN、0.1% NH_4OH)和溶剂B(98%ACN、2%水、0.1% NH_4OH)的梯度进行洗脱。

[0095] 用于表征实施例的LC/MS方法。反相分析型HPLC/MS在与Waters MICROMASS®

ZQ质谱仪偶联的Waters Acquity系统上进行。

[0096] 方法A:在3min内0至100%B的线性梯度,在100%B下的保持时间为0.75min;

[0097] 在220nm处的UV可视化

[0098] 柱:Waters BEH C18 2.1x 50mm

[0099] 流速:1.0mL/min

[0100] 溶剂A:0.1%TFA、95%水、5%乙腈

[0101] 溶剂B:0.1%TFA、5%水、95%乙腈

[0102] 方法B:在3min内0至100%B的线性梯度,在100%B下的保持时间为0.75min;

[0103] 在220nm处的UV可视化

[0104] 柱:Waters BEH C18 2.1x 50mm

[0105] 流速:1.0mL/min

[0106] 溶剂A:10mM乙酸铵、95%水、5%乙腈

[0107] 溶剂B:10mM乙酸铵、5%水、95%乙腈

[0108] 分析型HPLC:用于表征实施例的方法

[0109] 通过反相分析型HPLC分析产物:在Shimadzu分析型HPLC上进行:系统运行Discovery VP软件。RT=保留时间。

[0110] 方法A:SunFire C18柱(3.5 μ m C18,3.0 \times 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0111] 方法B:XBridgePhenyl柱(3.5 μ m C18,3.0 \times 150mm)。使用在12min内从10%-100%溶剂B并且然后在3min内100%溶剂B的梯度洗脱(1.0mL/min)。溶剂A是95%水、5%乙腈、0.05%TFA,并且溶剂B是5%水、95%乙腈、0.05%TFA,UV 220nm。

[0112] 方法C:Ascentis Express C18,2.1x 50mm,2.7- μ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05%TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1%TFA;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:在4分钟内0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

[0113] 方法D:Ascentis Express C18,2.1x 50mm,2.7- μ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈,含10mM乙酸铵;溶剂B:95%乙腈、5%水,含10mM乙酸铵;温度:50 $^{\circ}$ C;梯度:在4分钟内0-100%B,然后在100%B下保持1分钟;流量:1.1mL/min。

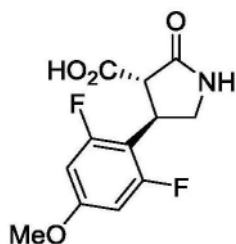
[0114] 用于表征实施例的NMR。使用在以下频率下运行的Bruker或JEOL[®]傅立叶变换光谱仪获得¹H NMR光谱:¹H NMR:400MHz (Bruker或JEOL[®]) 或500MHz (Bruker或JEOL[®])。

¹³C NMR:100MHz (Bruker或JEOL[®])。光谱数据以以下格式报告:化学位移(多重性、偶合常数、氢数)。使用水峰抑制(water suppression)序列在d₆-DMSO中收集¹H NMR光谱,所述水峰抑制序列有效抑制水信号和在同一区域中通常在3.30-3.65ppm之间的任何质子峰。化学位移在四甲基硅烷内标物的低场以ppm指定(δ 单位,四甲基硅烷=0ppm)和/或参考溶剂峰,所述溶剂峰在¹H NMR光谱中出现在对于CD₂HSOCD₃的2.49ppm处、对于CD₂HOD的3.30ppm处、对于CD₃CN的1.94处和对于CHCl₃的7.24ppm处,并且在¹³C NMR光谱中出现在对于CD₃SOCD₃的39.7ppm处、对于CD₃OD的49.0ppm处和对于CDCl₃的77.0ppm处。所有的¹³C NMR光谱都是质子去耦的。

[0115] 以下实施例说明了本发明的部分范围,并且不意图限制本发明的范围。

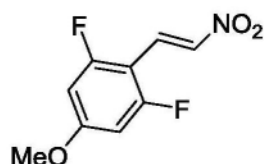
[0116] 中间体1. (3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸

[0117]



[0118] 步骤A. (E)-1,3-二氟-5-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯:

[0119]



[0120] 在-5℃下,将NaOH (0.244g,6.10mmol) 在水 (1.50mL) 中的溶液逐滴添加到2,6-二氟-4-甲氧基苯甲醛 (1.00g,5.81mmol) 和硝基甲烷 (0.313mL,5.81mmol) 在MeOH (25mL) 中的溶液中。将溶液在-5℃下搅拌1h。通过添加在0℃的1.5N HCl (10mL) 将反应混合物淬灭,并且搅拌10-15min。将混合物用水稀释,并且用EtOAc (3x 200mL) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发以提供呈黄色胶状液体的1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-硝基乙醇 (1.25g,5.36mmol,92%产率)。将其吸收在干DCM (20mL) 中,并且在0℃下添加甲磺酰氯 (0.481mL,6.18mmol),然后添加TEA (1.44mL,10.3mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,然后用DCM稀释,并且用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶色谱纯化,提供呈黄色固体的(E)-1,3-二氟-5-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯 (0.9g,81%产率)。

[0121] 步骤B. (R)-二乙基2-(1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-硝基乙基)丙二酸酯:

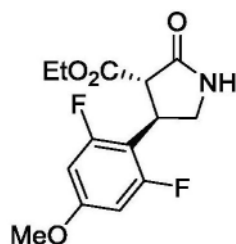
[0122]



[0123] 在0℃下,向步骤A的化合物 (1.10g,5.11mmol) 在干甲苯 (15mL) 中的溶液中添加丙二酸二乙酯 (0.936mL,6.14mmol) 和双[S,S]-N,N'-二苄基环己烷-1,2-二胺]溴化镍(II) (0.411g,0.511mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂,并且将粗品通过硅胶色谱纯化以提供呈胶状液体的(R)-二乙基2-(1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-硝基乙基)丙二酸酯 (1.70g,4.53mmol,89%产率)。

[0124] 步骤C. (3S,4R)-乙基4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸酯:

[0125]

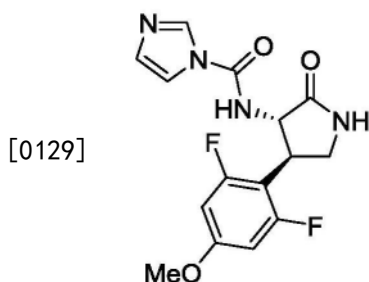


[0126] 将步骤B的化合物 (19.0g,50.6mmol) 在干MeOH (250mL) 中的溶液添加到高压釜烧瓶中,并且添加雷尼镍 (13.0g,152mmol)。将反应混合物在室温下搅拌下保持在15kg氢气压力

力下过夜。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将固体用MeOH洗涤。然后将滤液蒸发。将粗品通过硅胶色谱纯化以提供呈灰白色胶状固体的(3S,4R)-乙基4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸酯(11.2g,74%产率)。

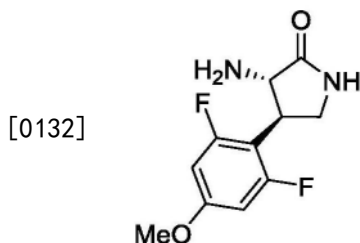
[0127] 中间体1.在0℃下,向步骤C的化合物(8.00g,26.7mmol)在EtOH(80mL)和THF(32mL)中的溶液中添加1M NaOH(1.28g,32.1mmol)。添加完成后,将反应混合物在0℃下搅拌1h,然后在室温下再搅拌3-4h。将溶剂除去,并且将残余物用水(100mL)稀释。将水溶液用MTBE(2x 200mL)洗涤,然后在0℃下用1.5N HCl酸化至pH 1。将沉淀的白色固体收集并且干燥以提供呈白色固体的标题化合物(5.00g,66%产率)。

[0128] 中间体2.N-((3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-1-甲酰胺



[0130] 在21℃至26℃下,向中间体1(300g,1.11mol)中添加乙腈(900mL)和咪唑(226g,3.32mol)。将获得的混合物在32℃下加热以给出均匀溶液。在65℃下经2小时50分钟,将获得的均匀溶液逐滴添加到二苯基磷酰基叠氮化物(548g,1.99mol)在乙腈(450mL)中的溶液中。滴加完成后,滴液漏斗壁用乙腈(150mL)洗涤,将洗涤溶液添加到反应溶液中,并且将反应溶液在65℃下搅拌50分钟。将反应混合物冷却,在28℃至30℃下向其中添加三乙胺(448g,4.43mol)。在其中产生晶体之后,将混合物在28℃至29℃下搅拌30分钟。在28℃至29℃下将水(1.50L)添加到所获得的混合物中,并且将混合物在28℃至29℃下搅拌30分钟。将混合物冷却并且在3℃至10℃下搅拌30分钟。在过滤器上分离出沉淀的固体,并且用水(1.50L)洗涤,并且除去溶剂。将获得的湿晶体在真空中干燥以给出呈白色粉末的标题化合物(304g,82%)。MS (ESI) m/z: 337 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 3.38 (1H, t, J=9.7Hz), 3.54 (1H, t, J=9.2Hz), 3.74 (3H, s), 3.93 (1H, q, J=9.8Hz), 4.66 (1H, dd, J=11.1, 8.4Hz), 6.76 (2H, d, J=10.7Hz), 7.03 (1H, t, J=1.1Hz), 7.61 (1H, t, J=1.5Hz), 8.19 (1H, t, J=1.1Hz), 8.33 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=8.4Hz)。

[0131] 中间体3.(3S,4R)-3-氨基-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮



[0133] 步骤A. (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸苄基酯:

[0134]



[0135] 将三乙胺 (4.0mL) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (6.2mL) 添加到中间体1 (6.04g) 在甲苯 (128mL) 中的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌4.5小时, 然后在80℃下加热30分钟。添加苯甲醇 (13.3mL), 并且将反应混合物在120℃下搅拌5小时。将所得溶液浓缩, 并且将残余物通过硅胶柱色谱纯化以获得呈白色固体的标题化合物 (6.3g)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.36 (1H, t, J=9.1Hz), 3.49-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J=11.5, 8.5Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 5.98 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J=7.9Hz), 7.22 (2H, d, J=7.9Hz), 7.20-7.40 (5H, m)。[α]_D²⁷ = -79 (c 0.17, EtOH)。

[0136] 中间体3. 将10% 钨碳 (81mg) 添加到步骤A的化合物 (810mg) 在乙醇 (30mL) 中的溶液中。将反应混合物在氢气气氛下搅拌2小时。将催化剂通过硅藻土过滤除去, 并且在减压下除去溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱纯化以获得呈白色固体的标题化合物 (520mg)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ3.22 (1H, t, J=8.0Hz), 3.34-3.43 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=9.8Hz), 3.76 (3H, s), 6.74 (2H, d, J=11.02Hz), 7.88 (1H, s)。[α]_D²⁴ = -90 (c 0.11, EtOH)。

[0137] 中间体4. ((3S, 4R) -4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0138]



[0139] 步骤A. (3S, 4R) -3-氨基-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基) 吡咯烷-2-酮

[0140]

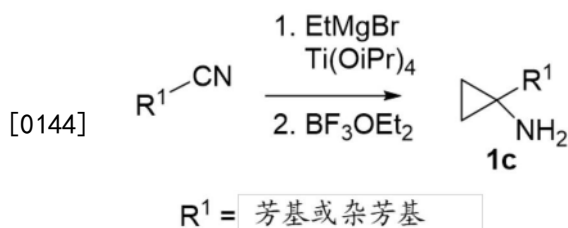


[0141] 将中间体2 (2.78g, 8.29mmol) 溶解在1N HCl (16.6mL, 16.6mmol) 中, 并且将所述溶液在70℃加热5h。将混合物冷却至室温, 并且添加5.6g固体NaCl, 然后添加足够的水以恰好溶解所述盐。然后通过添加NaOH溶液使反应混合物呈碱性。将白色固体过滤收集, 用水洗涤并且在真空中干燥以给出胺产物 (1.73g, 86%), 其不经进一步纯化而使用。

[0142] 中间体4. 将步骤A的化合物 (1.25g, 5.15mmol) 溶解在THF (20mL) 中, 并且添加TEA (1.44mL, 10.3mmol) 和Boc₂O (1.79mL, 7.72mmol)。将混合物在氮气下在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将水层用EtOAc再萃取, 并且将合并的萃取物用5%柠檬酸水溶液和盐水洗涤, 然后经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供中

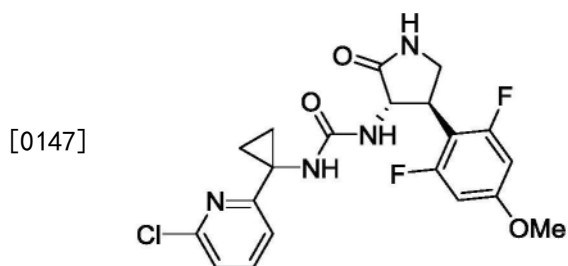
中间体4 (1.53g, 87%)。MS (ESI) m/z 243.4 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (s, 1H), 6.85-6.62 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 1.74 (br s, 2H)。

[0143] 由芳基或杂芳基腈合成环丙胺1c的通用程序:



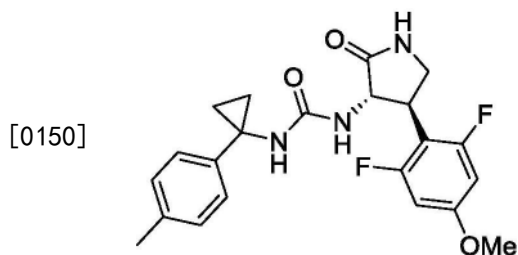
[0145] 将芳基或杂芳基腈 (1当量) 溶解在Et₂O中, 并且添加异丙醇钛 (IV) (1.1当量)。将混合物冷却至-50℃, 然后逐滴添加3.0M乙基溴化镁在醚中的溶液 (2.2当量)。将冷却浴移去, 并且将反应温热至室温并且搅拌1h。然后小心地逐滴添加三氟化硼醚化物 (2.2当量), 并且在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物用另外的Et₂O稀释, 用约10mL 1M HCl淬灭并且搅拌直至所有固体溶解。将各相分离, 并且将醚层用另外的1M HCl洗涤。将合并的水层用10%NaOH水溶液调节至pH 12, 然后用EtOAc萃取3x。将合并的EtOAc层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发。粗胺典型地不经进一步纯化而使用。

[0146] 实施例1.3-[1-(6-氯吡啶-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲



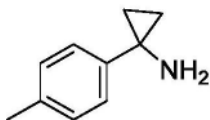
[0148] 在60℃下, 将1-(6-氯吡啶-2-基)环丙胺、HCl (36.6mg, 0.178mmol) 和中间体2 (30.0mg, 0.0890mmol) 在DMF (0.5mL) 中的混合物在DMF (0.5mL) 中搅拌过夜。通过RP HPLC纯化, 提供标题化合物 (25.9mg, 67%) MS (ESI) m/z 437.3 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br. s., 1H), 7.66 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 7.02 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=10.9Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.44 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 2H)。分析型HPLC保留时间: 1.38min (方法B)。

[0149] 实施例2.1-[1-(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(4-甲基苯基)环丙基]脲



[0151] 2A.1- (对甲苯基) 环丙胺

[0152]

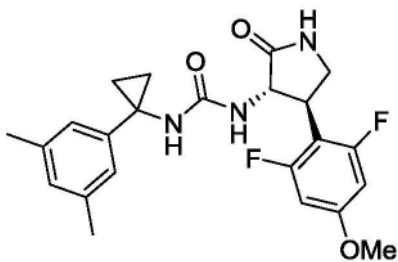


[0153] 向1- (对甲苯基) 环丙烷甲酸 (100mg, 0.567mmol) 在DMF (0.284mL) 中的悬浮液中添加TEA (0.870mL, 0.624mmol), 然后逐滴添加二苯基磷酰基叠氮化物 (0.135mL, 0.624mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物加热至100℃, 并且逐滴添加水 (12mL) 和1N HCl (2.5mL), 并且将所得混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温, 并且用EtOAc萃取。将水层用10%氢氧化钠溶液中和至pH 10, 并且然后用乙酸乙酯萃取。将合并的EtOAc萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且蒸发以给出2A (20mg, 24%)。MS (ESI) m/z 148 (M+H)。

[0154] 实施例2. 使用针对实施例1所述的程序由中间体2和2A制备实施例2。MS (ESI) m/z 416.3 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (br. s., 1H), 6.98 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.92-6.77 (m, 3H), 6.72 (d, J=10.8Hz, 2H), 6.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.5Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.15-0.92 (m, 4H)。分析型HPLC保留时间: 1.46min (方法D)。

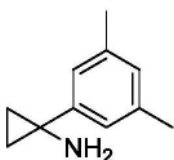
[0155] 实施例3.1- [(3S, 4R)-4- (2, 6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3- [1- (3, 5-二甲基苯基) 环丙基] 脲

[0156]



[0157] 3A.1- (3,5-二甲基苯基) 环丙胺

[0158]

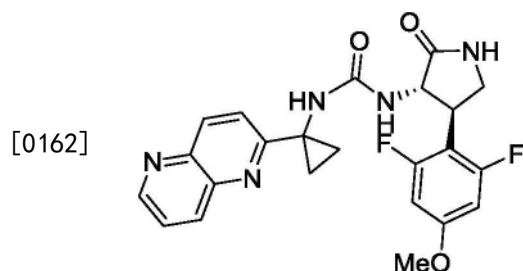


[0159] 在-50℃下在氮气下, 向3,5-二甲基苄胺 (250mg, 1.91mmol) 和异丙醇钛 (IV) (0.614mL, 2.10mmol) 在Et₂O (8.74mL) 中的溶液中缓慢添加3M EtMgBr在Et₂O中的溶液 (1.40mL, 4.19mmol)。将混合物温热至室温持续1h。然后缓慢添加BF₃·OEt₂ (0.483mL, 3.81mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过逐滴添加另外的约10mL 1N HCl淬灭。添加醚 (150mL) 以萃取水层。再次用1N HCl洗涤有机层。将合并的水层用10%重量的NaOH中和至pH=12, 然后用EtOAc萃取。将溶剂除去以给出呈黄色油状物的3A (179mg, 58%)。MS (ESI) m/z 162.1 (M+H)。

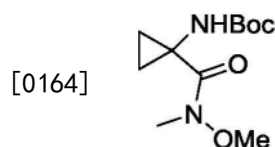
[0160] 实施例3. 由中间体2和3A制备实施例3, 如实施例1所述。MS (ESI) m/z 430.1 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (br. s., 1H), 6.78 (s, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 6.61 (s, 2H), 6.18 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.58 (br s, 1H), 3.40 (br t, J=9.0Hz, 1H), 3.27 (br t, J=9.6Hz, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.05 (br. s., 4H)。

分析型HPLC保留时间:1.66min(方法D)。

[0161] 实施例4.1-[(3S,4R) -4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(1,5-萘啶-2-基)环丙基]脲

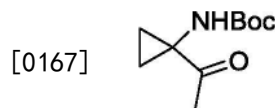


[0163] 4A. (1-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



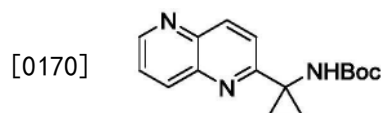
[0165] 在室温下在氮气下,将1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷甲酸(0.50g,2.5mmol)、HATU(1.13g,2.98mmol)、N,N-二甲基羟基胺盐酸盐(0.267g,2.73mmol)和DIPEA(2.17mL,12.4mmol)在DMF(5.0mL)中的混合物搅拌约2h。将反应用EtOAc稀释,并且倒入1M NaOH中。将各相分离,并且将水层用EtOAc萃取(2x)。将合并的萃取物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈无色结晶固体的4A。(0.472g,78%)。MS(ESI)m/z 245.5(M+H)。

[0166] 4B. (1-乙酰基环丙基)氨基甲酸叔丁酯



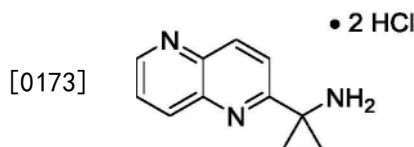
[0168] 将4A(0.245g,1.00mmol)溶解在THF中,并且将溶液在氮气下在冰/盐水浴中冷却至0℃。逐滴添加3M甲基溴化镁在醚中的溶液(1.00mL,3.01mmol),并且允许反应混合物缓慢升至室温,然后搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并且用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈白色结晶固体的4B(0.128g,64%产率)。MS(ESI)m/z 200.4(M+H)。

[0169] 4C. (1-(1,5-萘啶-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯



[0171] 将新鲜粉末化的NaOH(10.6mg,0.265mmol)溶解在乙醇(1.0mL)中,并且在室温下在氮气下搅拌。然后添加(1-乙酰基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(23.0mg,0.115mmol)和3-氨基甲吡啶醛(14.4mg,0.118mmol)在乙醇(1.0mL)中的溶液,并且将反应混合物在室温下搅拌。将反应混合物蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供4C(22mg,67%)MS(ESI)m/z 286.5(M+H)。

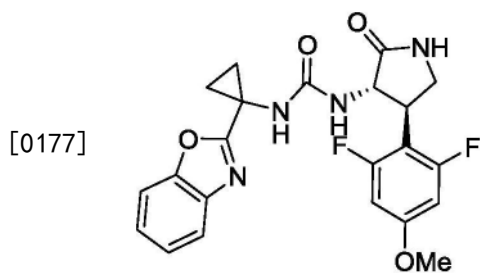
[0172] 4D.1-(1,5-萘啶-2-基)环丙胺,2HCl



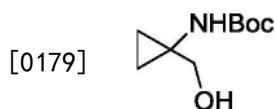
[0174] 将4C (22mg, 0.077mmol) 溶解在二噁烷 (0.5mL) 中, 并且添加4N HCl在二噁烷 (0.50mL, 2.0mmol) 中的溶液。形成浓稠的凝胶状沉淀物, 其阻碍了混合物的搅拌。将反应用少量MeOH (约1mL) 稀释以获得澄清溶液, 然后将所述澄清溶液在室温下搅拌2.5h。将反应混合物用少量另外的MeOH稀释并且蒸发以提供呈灰白色固体的4D, 将所述灰白色固体在真空中干燥过夜, 并且不经一步纯化而使用 (20mg, 100%)。MS (ESI) m/z 186.4 (M+H)。

[0175] 由中间体2和4D制备实施例4, 如实施例1所述。MS (ESI) m/z : 454.4 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J=3.05Hz, 1H), 8.20 (t, J=8.54Hz, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.69 (dd, J=8.54, 3.97Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 6.72 (br d, J=10.99Hz, 2H), 6.46 (br d, J=8.54Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.77Hz, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.46Hz, 1H), 1.59 (br d, J=18.01Hz, 2H), 1.19 (br s, 2H)。分析型HPLC保留时间: 0.96min (方法A)。

[0176] 实施例5.3-[1-(1,3-苯并噁唑-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲



[0178] 5A. (1-(羟基甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯:



[0180] 将1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷甲酸 (1.00g, 4.97mmol) 在氮气下在搅拌下溶解在DME (10mL) 中。添加N-甲基吗啉 (0.546mL, 4.97mmol), 并且将混合物冷却至-15℃。逐滴添加氯甲酸异丁酯 (0.653mL, 4.97mmol)。将反应混合物搅拌10min, 然后过滤到在冰/盐水中冷却的100mL烧瓶中。将固体用2小份DME洗涤, 然后将NaBH₄ (0.282g, 7.45mmol) 在水 (2.0mL) 中的溶液快速添加到搅拌的混合物中。在0℃下继续搅拌约20min, 然后将反应用水淬灭并且用EtOAc萃取 (3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发。获得静置时结晶的呈澄清油状物的5A (0.86g, 92%产率), 并且不经进一步纯化而使用。MS (ESI) m/z 188.4 (M+H)。

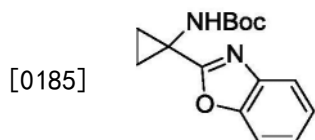
[0181] 5B. (1-甲酰基环丙基)氨基甲酸叔丁酯:



[0183] 在-70℃下, 在氮气下搅拌下, 将DMSO (0.391mL, 5.51mmol) 在DCM (2.4mL) 中的溶液逐滴添加到乙二酰氯 (0.482mL, 5.51mmol) 在DCM (12mL) 中的溶液中。将混合物搅拌5min, 然

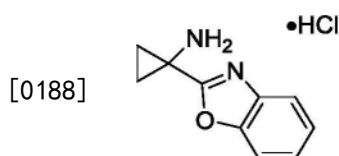
后逐滴添加5A (0.860g, 4.59mmol) 在DCM (2.4mL) 中的溶液。将混合物在-70℃下搅拌15min, 并且然后添加TEA (3.20mL, 23.0mmol)。在-70℃下另外5min后, 将冷却浴除去, 并且允许反应混合物缓慢温热至室温。继续搅拌1h。将反应用水淬灭, 并且倒入DCM中。将各相分离, 并且将水层用DCM萃取 (2x)。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且过滤。将滤液蒸发, 并且将残余物通过快速色谱纯化以提供5B, 呈白色结晶固体获得 (0.513g, 60%)。MS (ESI) m/z 186.4 (M+H)。

[0184] 5C. (1-(苯并[d]噁唑-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯:



[0186] 向在压力额定小瓶中的5B (0.15g, 0.81mmol) 和2-氨基苯酚 (0.093g, 0.85mmol) 在MeOH (2.5mL) 中的混合物中添加3A分子筛 (约10-12个小球)。将小瓶用氮气冲洗, 加盖并且在饼块 (pie block) 中在45℃下在温和搅拌下加热过夜。将筛通过过滤除去, 并且蒸发滤液。将残余物吸收在DCM (2.5mL) 中, 并且添加DDQ (0.20g, 0.89mmol)。将混合物在氮气下在室温下搅拌1h, 然后通过添加饱和NH₄Cl水溶液淬灭并且用另外的DCM稀释。将此混合物转移至分液漏斗, 并且分离各相。将水层用DCM (2x) 萃取, 并且将合并的萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈深棕色油状物的5C (0.053g, 24%产率)。MS (ESI) m/z 275.5 (M+H)。

[0187] 5D. 1-(苯并[d]噁唑-2-基)环丙胺, HCl:

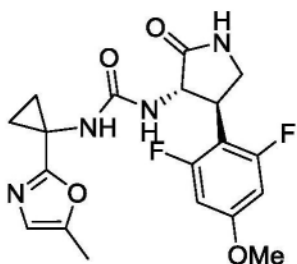


[0189] 将5C (0.053g, 0.19mmol) 吸收在二噁烷 (1.0mL) 中, 并且添加在二噁烷 (1.0mL) 中的4N HCl。将反应混合物在室温下搅拌2h, 用少量MeOH稀释并且蒸发至干燥以提供5D, 将其在真空中干燥, 并且不经纯化而用于下一步骤。(ESI) m/z 175.4 (M+H)。

[0190] 实施例5. 将中间体2 (25mg, 0.074mmol)、5D (16mg, 0.074mmol) 和TEA (0.031mL, 0.22mmol) 在DMF (0.85mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。通过RP-HPLC纯化, 提供标题化合物 (7.3mg, 21%)。MS (ESI) m/z: 443.3 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.46-7.63 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.99Hz, 2H), 6.49 (br d, J=8.24Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.61Hz, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.26 (br t, J=9.46Hz, 1H), 1.51 (br s, 2H), 1.18-1.33 (m, 2H)。分析型HPLC保留时间: 1.39min (方法C)。

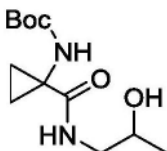
[0191] 实施例6.1-[(3S, 4R) -4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)环丙基]脲

[0192]



[0193] 6A. (1-((2-羟基丙基)氨基甲酰基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯:

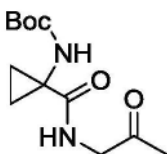
[0194]



[0195] 在氮气下在搅拌下将1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙烷甲酸(0.200g,0.994mmol)溶解在DMF(5mL)中,并且添加TBTU(0.383g,1.19mmol)和TEA(0.180mL,1.29mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。然后添加1-氨基丙-2-醇(0.084mL,1.1mmol)并且在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物用水(2x)、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。粗产物6A不经纯化而用于下一步骤(0.119g,46%)。MS(ESI)m/z 257.5(M+H)。

[0196] 6B. (1-((2-氧代丙基)氨基甲酰基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

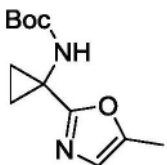
[0197]



[0198] 将6A(0.119g,0.461mmol)溶解在DCM(4mL)中,并且添加戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(0.293g,0.691mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并且添加另外的DCM。将各相分离,并且将水层用DCM萃取(2x)。将合并的萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发以提供6B(0.118g,100%),其不经进一步纯化而使用。MS(ESI)m/z 257.5(M+H)。

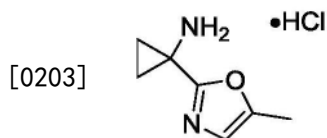
[0199] 6C. (1-(5-甲基噁唑-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0200]



[0201] 将6B(0.118g,0.460mmol)溶解在5mL微波小瓶中的THF(2.0ml)中,并且添加伯吉斯试剂(Burgess reagent)(0.132g,0.552mmol)。将小瓶用氮气冲洗并且加盖。将小瓶置于在100℃下预热的饼块中,并且加热5-10min。添加另外的伯吉斯试剂等分试样(0.132g,0.552mmol)。将小瓶重新加盖,并且再次在100℃下加热另外的10-15min。将反应冷却至室温,并且用DCM稀释,用水和盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供6C(63mg,57%产率)。MS(ES)m/z 239.1(M+H)。

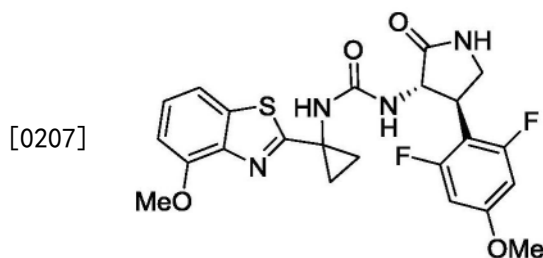
[0202] 6D 1-(5-甲基噁唑-2-基)环丙胺,HCl



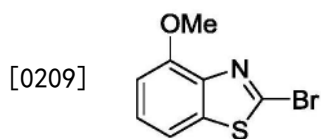
[0204] 使用针对50D所述的程序,由6C制备6D。MS (ES) m/z 139.1 (M+H)。

[0205] 由中间体2和6D制备实施例6,如实施例1所述。MS (ESI) m/z 407.1 (M+H)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (br d, $J=10.99\text{Hz}$, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (br d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H), 4.44 (br t, $J=9.61\text{Hz}$, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.25 (br t, $J=9.61\text{Hz}$, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.18-1.32 (m, 2H), 0.94-1.12 (m, 2H)。分析型HPLC保留时间:1.24min(方法B)。

[0206] 实施例7.1-[(3S, 4R) -4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(4-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙基]脲

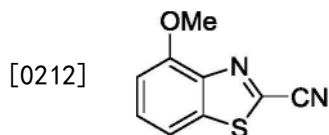


[0208] 7A.2-溴-4-甲氧基苯并[d]噻唑



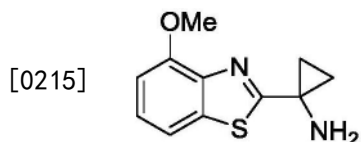
[0210] 在25min的时间段内,向在10℃的4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(0.620g, 3.40mmol)和对TSA一水合物(1.96g, 10.3mmol)在乙腈(20mL)中的悬浮液中逐滴添加 NaNO_2 (0.475g, 6.88mmol)和KBr(1.13g, 9.46mmol)在水(5mL)中的溶液。将反应在10℃下搅拌10min,并且然后允许温热至室温并且搅拌2.0h。向反应混合物中添加碳酸氢钠(pH至9.0)、水和EtOAc。将有机层收集,用水、饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、水、盐水洗涤,并且经 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂后,将粗产物通过快速色谱纯化以给出呈浅黄色固体的7A(0.56g, 67%产率)。MS (ESI) m/z : 244.0/246.0 (M+H)。 ^1H NMR (500MHz, CCl_3) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 6.92 (dd, $J=6.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H)。

[0211] 7B.4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-甲腈



[0213] 在微波小瓶中装入在DMF(0.45mL)中的氰化铜(I)(89mg, 0.99mmol)和7A(220mg, 0.91mmol)。将混合物在微波反应器中加热至200℃持续30min。将所得黑色溶液用EtOAc(约100mL)稀释并且过滤,并且将滤液用水和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥。将残余物通过快速色谱纯化以提供7B(68mg, 40%)。MS (ESI) m/z 191.0 (M+H)。

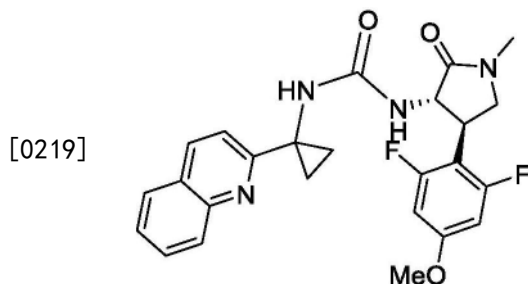
[0214] 7C.1-(4-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)环丙胺



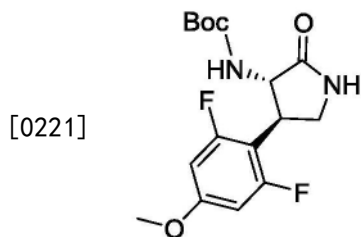
[0216] 按照上述用于合成环丙胺的通用方法,由7B制备7C。在氮气下在50℃下,向7B (68.0mg,0.360mmol)和 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (115 μl ,0.393mmol)在 Et_2O (1640 μl)中的溶液中缓慢添加3M EtMgBr 在 Et_2O 中的溶液 (262 μl ,0.786mmol)。然后将混合物温热至室温1h。然后缓慢添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (91.0 μl ,0.720mmol)。将混合物在室温下搅拌3天。将反应通过逐滴添加另外的约10mL 1N HCl 淬灭。添加另外的醚以萃取水层。再次用1N HCl 洗涤有机层。将合并的水层用10% NaOH 水溶液中和至 $\text{pH}=12$,然后用 EtOAc 萃取。从后一萃取物中除去溶剂以给出7C,其不经进一步纯化而使用 (28.5mg,36%产率)。MS (ESI) m/z 221.0 (M+H)。

[0217] 实施例7.使用针对实施例1所述的程序由中间体2和7C制备标题化合物。MS (ESI) m/z 489.06 (M+H)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (br s, 1H), 7.48 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.71 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.50 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.44 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.65-1.47 (m, 2H), 1.33-1.17 (m, 2H)。分析型HPLC保留时间:1.32min (方法D)。

[0218] 实施例8.1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲



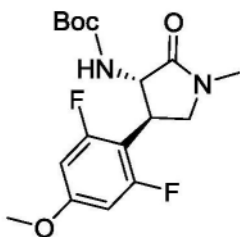
[0220] 8A. ((3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0222] 将中间体3 (0.40g,1.6mmol)溶解在THF (8.3mL)中,并且添加TEA (0.92mL,6.6mmol)和 Boc_2O (0.54g,2.5mmol)。将混合物在氮气下在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc 和水稀释。将水层用 EtOAc 萃取,并且将合并的萃取物用5%柠檬酸水溶液和盐水洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈白色泡沫的8A。(0.51g,90%)。MS (ESI) m/z 343.3 (M+H)。

[0223] 8B. ((3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯。

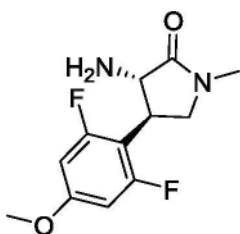
[0224]



[0225] 在氮气下将8A (0.51g, 1.5mmol) 溶解在THF (7.5mL) 中, 并且将溶液冷却至0℃。在搅拌下逐滴添加1M KHMDs在THF中的溶液 (1.5mL, 1.5mmol), 然后在约5min后逐滴添加MeI (0.14mL, 2.2mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌约1h, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc (3x) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供被少量二甲基化产物污染的8B (0.39g, 73%)。所述产物不经进一步纯化而使用。MS (ESI) m/z 357.3 (M+H)。

[0226] 8C. (3S, 4R) -3-氨基-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基吡咯烷-2-酮

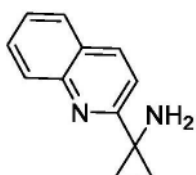
[0227]



[0228] 将8B (0.16g, 0.45mmol) 溶解在二噁烷 (1.0mL) 和4N HCl在二噁烷 (1.0mL, 4.0mmol) 中的混合物中。将溶液在室温下搅拌2.5h。将反应混合物用MeOH稀释并且蒸发。将残余物重新溶解在DCM中, 并且与1.5M K₂HPO₄水溶液一起搅拌1h。将各相分离, 并且将水层用DCM (3x) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发以提供呈白色固体的8C, 其不经进一步纯化而使用。MS (ESI) m/z 257.2 (M+H)。

[0229] 8D. 1-(喹啉-2-基) 环丙胺

[0230]

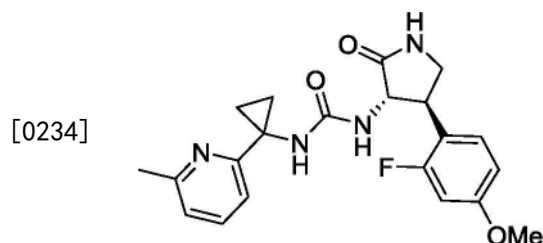


[0231] 在氮气中在-50℃下, 向喹啉-2-甲腈 (250mg, 1.62mmol) 和异丙醇钛 (IV) (0.523mL, 1.78mmol) 在Et₂O (7.4mL) 中的溶液中缓慢添加3M EtMgBr在Et₂O中的溶液 (0.119mL, 3.57mmol)。将混合物温热至室温持续1h。缓慢添加BF₃·OEt₂ (0.411mL, 3.24mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应通过逐滴添加约10mL的1N HCl淬灭, 并且添加150mL醚以萃取水层。再次用1N HCl洗涤有机层。将合并的水层用10%重量的NaOH中和至pH=12, 然后用EtOAc萃取。将溶剂蒸发以给出呈深棕色油状物残余物的粗产物8D (235mg, 79%)。MS (ESI) m/z 185.2 (M+H)。

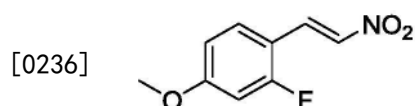
[0232] 实施例8. 将CDI (14mg, 0.086mmol) 添加到8C (20mg, 0.078mmol) 在DCM (0.2mL) 中的溶液中, 并且将混合物在室温下在氮气下搅拌约5min。然后添加8D (16mg, 0.087mmol) 在DCM (0.10mL) 中的溶液以及作为冲洗液的另外的0.10mL DCM。在室温继续搅拌过夜。将反应混合物蒸发, 并且将残余物通过RP-HPLC纯化以提供标题化合物 (6.0mg, 16%)。MS (ESI) m/z:

467.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.15 (br s, 2H) 1.47-1.66 (m, 2H) 2.79 (s, 3H) 3.28-3.48 (m, 1H) 3.48-3.55 (m, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.48 (br t, J=9.21Hz, 1H) 6.52 (br d, J=8.25Hz, 1H) 6.75 (br d, J=10.94Hz, 2H) 7.19 (br s, 1H) 7.43 (br d, J=7.32Hz, 1H) 7.49 (br t, J=7.45Hz, 1H) 7.67 (br t, J=7.66Hz, 1H) 7.80 (br d, J=8.33Hz, 1H) 7.90 (br d, J=8.08Hz, 1H) 8.17 (br d, J=8.50Hz, 1H)。分析型HPLC保留时间:1.11min(方法C)。

[0233] 实施例9.1-[(3S, 4R) -4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲

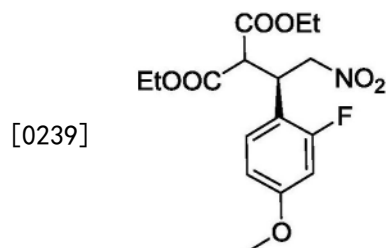


[0235] 9A. (E)-2-氟-4-甲氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯



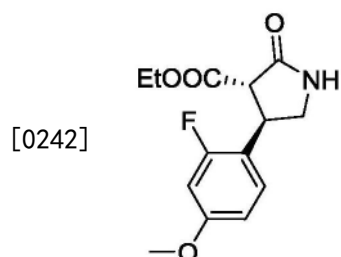
[0237] 将2-氟-4-甲氧基苯甲醛(10g, 65mmol)溶于甲酸2-羟基乙铵(7.0g, 65mmol)中, 并且添加硝基甲烷(11mL, 0.20mol)。将所得反应混合物在室温下搅拌10h。将反应混合物用水淬灭, 并且通过过滤收集所得沉淀物, 用石油醚洗涤, 并且在真空下干燥以提供呈橙色固体的9A(8.0g, 63%产率)。

[0238] 9B. (R)-二乙基2-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-硝基乙基)丙二酸酯



[0240] 在0℃下, 向9A(2.00g, 10.1mmol)在干甲苯(10mL)中的溶液中添加丙二酸二乙酯(1.55mL, 10.1mmol)和(3aS, 3'aS, 7aS, 7'aS)-1,1',3,3'-四苯基-2,2-二溴-十六氢-2,2'-螺二[环六[d]1,3-二氮杂-2-镍环戊烷](0.407g, 0.507mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌15h。通过快速色谱纯化, 提供9B(3.0g, 66%产率)。

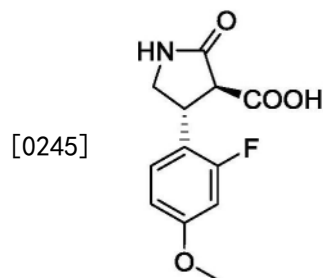
[0241] 9C. (3S, 4R)-乙基4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸酯



[0243] 向9B(2.8g, 7.8mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中小心地添加铝-镍合金(2.0g, 24mmol), 并且将反应混合物在室温下于284psi的氢气下搅拌15h。将反应混合物通过硅藻

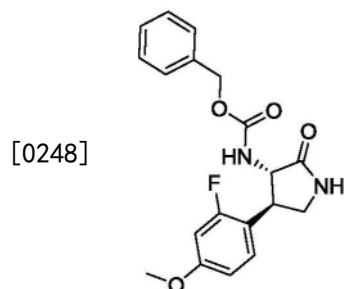
土床过滤,并且将固体用MeOH(100mL)洗涤。将滤液浓缩,并且将残余物通过硅胶色谱纯化以提供呈无色液体的9C(2.0g,73%产率)。

[0244] 9D. (3S,4R)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸



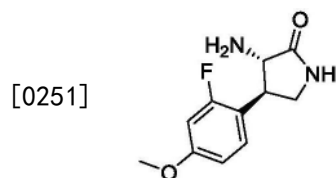
[0246] 在0℃下向9C(2.0g,7.1mmol)在EtOH(20mL)和THF(6mL)中的溶液中添加NaOH(7.1mL,7.1mmol)。添加完成后,将反应混合物在0℃下搅拌1h,并且然后在室温下搅拌3-4h。将溶剂完全除去,并且将反应混合物用水(10mL)稀释,并且将水层用MTBE(2x 20mL)洗涤。然后将水层在0℃下用1.5N HCl酸化至pH 1。通过过滤收集沉淀的白色固体,并且在真空下干燥15h以提供呈白色固体的9D(1.2g,4.6mmol,65%产率)。MS (ESI) m/z 254.1 (M+H)。

[0247] 9E. ((3S,4R)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸苄酯



[0249] 向9D(0.80g,3.2mmol)在甲苯(30mL)中的溶液中添加TEA(0.48mL,3.5mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(0.75mL,3.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4.5h,然后在80℃下加热30min。将反应混合物冷却至室温,并且添加苯甲醇(1.6mL,16mmol)。然后将混合物在110℃下加热5h。将乙酸乙酯添加到反应溶液中,并且将混合物依次用1M HCl、水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过RP-HPLC纯化以提供9E(0.35g,26%)。MS (ESI) m/z 359.2 (M+H)。

[0250] 9F. (3S,4R)-3-氨基-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮

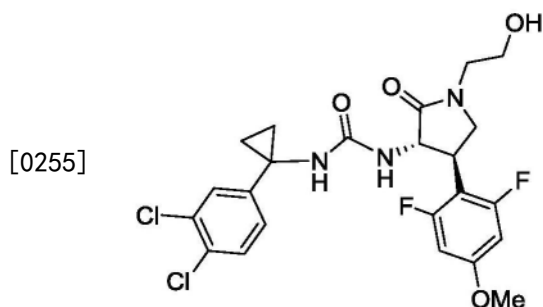


[0252] 向经氮气吹扫的9E(350mg,0.98mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中添加Pd/C(35mg,0.33mmol),并且将混合物在氢气球下搅拌2h。将反应混合物通过硅藻土床过滤,并且将固体用甲醇洗涤。将滤液蒸发以给出呈灰白色固体的9F(190mg,87%)。MS (ESI) m/z 225.2 (M+H)。

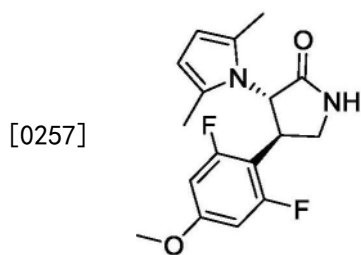
[0253] 实施例9. 向0℃冷却的1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙胺(60mg,0.40mmol)和TEA(0.34mL,2.4mmol)在THF(3mL)中的溶液中逐滴添加三光气(48mg,0.16mmol)在THF(2mL)中

的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌15min。然后逐滴添加9F (50mg, 0.22mmol) 和DIPEA (0.14mL, 0.81mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液, 并且在0℃下继续搅拌另外15min, 然后在室温下搅拌3h。将反应混合物蒸发, 并且将残余物通过RP-HPLC纯化以提供标题化合物 (3.9mg, 2.3%)。MS (ESI) m/z 399.0 (M+H)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.84 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.04 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.72 (m, 3H), 6.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.46 (dd, $J=11.1, 8.9\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.02 (s, 2H)。分析型HPLC保留时间: 1.11min (方法B)。

[0254] 实施例10.3-[1-(3,4-二氯苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲

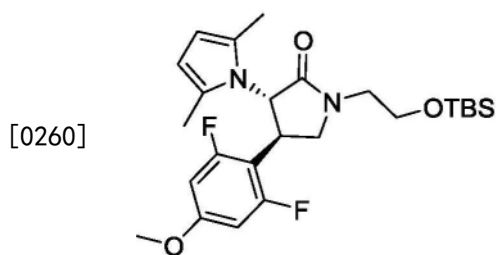


[0256] 10A. (3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-2-酮



[0258] 将中间体3 (0.300g, 1.24mmol) 溶解在MeOH (8.0mL) 中, 并且将所述溶液在室温下在氮气下搅拌, 同时逐滴添加2,5-己二酮 (0.146mL, 1.24mmol) 和乙酸 (0.071mL, 1.2mmol)。然后将所得反应混合物在搅拌下在50℃下加热过夜。将反应溶液蒸发以除去MeOH。将1M NaOH添加至残余物中, 并且将混合物用DCM萃取 (3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈白色泡沫的10A。 (0.318g, 80%)。MS (ESI) m/z 321.5 (M+H)。

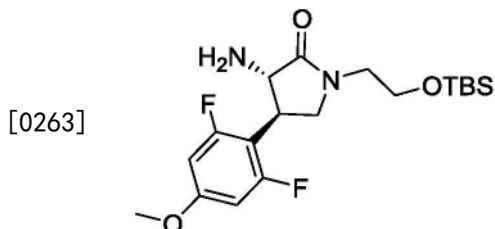
[0259] 10B. (3S,4R)-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)吡咯烷-2-酮



[0261] 将10A (0.100g, 0.312mmol) 溶解在DMF (1.1mL) 中, 并且在0℃下逐滴添加到NaH (在油状物中60%, 14.0mg, 0.343mmol) 在DMF (0.5mL) 中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌

10min,然后再冷却至0℃-5℃。逐滴添加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(80.0μL, 0.375mmol),并且在0℃-5℃下继续搅拌30min,然后在室温下搅拌3天。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物用水(2x)和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈无色油状物的10B(0.129g,86%产率)。MS (ESI) m/z 479.7 (M+H)。

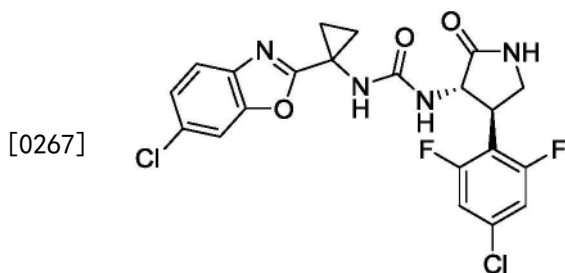
[0262] 10C. (3S,4R)-3-氨基-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮



[0264] 将10B(0.123g,0.257mmol)、盐酸羟胺(0.179g,2.57mmol)和TEA(0.179mL, 1.29mmol)在乙醇(2.0mL)和水(0.2mL)中的混合物搅拌并且在78℃下加热过夜。添加另外的盐酸羟胺(0.179g,2.57mmol)和TEA(0.179mL,1.29mmol),并且将反应混合物在78℃-80℃下再次加热过夜。将反应混合物用水和EtOAc稀释,并且将各相分离。将水层用EtOAc(2x)萃取,并且将合并的萃取物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,蒸发并且在真空中干燥以提供10C(94mg,91%产率),其不经进一步纯化而使用。MS (ESI) m/z 401.6 (M+H)。

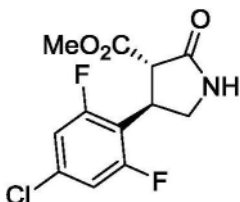
[0265] 实施例10.将10C(20.0mg,0.050mmol)溶解在DCM(0.2mL)中,并且添加CDI(8.9mg, 0.055mmol)。将混合物在室温下搅拌5-10min,然后添加1-(3,4-二氯苯基)环丙胺(12mg, 0.060mmol,根据通用程序1由3,4-二氯苄胺制备)在DCM(0.2mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3天,然后蒸发。将粗脲产物(31mg,0.050mmol)吸收在THF(0.20mL,0.20mmol)中的1M TBAF的中,并且将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,并且用水和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过RP-HPLC纯化以提供标题化合物(2.6mg,10%)。MS (ESI) m/z:514.4 (M+H)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm1.06-1.22(m,4H) 2.86-2.96(m,1H) 3.17-3.27(m,2H) 3.33-3.43(m,2H) 3.52(br d,J=14.65Hz,2H) 3.75(s, 3H) 3.79-3.93(m,1H) 4.51(br t,J=9.46Hz,1H) 6.33(br d,J=8.54Hz,1H) 6.69(br d,J= 10.68Hz,2H) 6.94(br d,J=7.93Hz,1H) 6.99(s,1H) 7.22(s,1H) 7.40(br d,J=8.24Hz, 1H)。HPLC保留时间:1.50min(方法A)。

[0266] 实施例83.3-[1-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲



[0268] 83A. (3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯

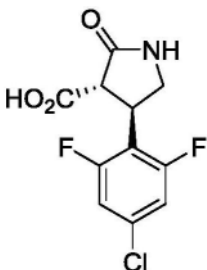
[0269]



[0270] 将(R)-2-(1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-硝基乙基)丙二酸二甲酯(0.643g, 1.83mmol, 如针对中间体1步骤A和B所述由4-氯-2,6-二氟苯甲醛制备)溶解在MeOH(25mL)中,并且在氮气下在搅拌下将溶液冷却至0℃。添加六水合氯化镍(II)(0.348g, 1.46mmol),然后分批添加NaBH₄(0.277g, 7.31mmol)。一旦添加完成,就移去冷却浴,并且将反应混合物在室温下搅拌1.5h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将固体用MeOH洗涤。将滤液蒸发。将残余物在EtOAc和饱和NH₄Cl之间分配,并且分离各相。将有机层用另外的饱和NH₄Cl和盐水洗涤,然后经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈白色结晶固体的83A(0.386g, 73%产率)。MS(ESI) m/z 290.0 (M+H)。

[0271] 83B. (3S, 4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-甲酸

[0272]

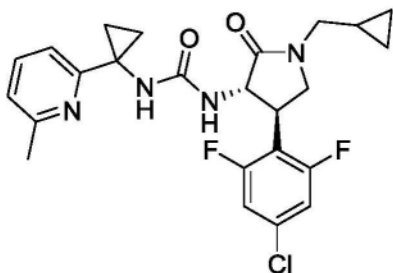


[0273] 按照针对中间体1所述的程序,由84A制备83B(0.347g, 1.259mmol, 96%产率), MS(ESI) m/z 276.0 (M+H)。

[0274] 实施例83. 将TEA(0.013mL, 0.091mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(0.018mL, 0.084mmol)添加到在甲苯(0.7mL)中的83B(0.021g, 0.076mmol)中,并且将混合物在室温下在氮气下搅拌1h,然后在90℃下加热1h。将反应混合物冷却至室温,并且添加1-(6-氯苯并[d]噁唑-2-基)环丙-1-胺·HCl(20.5mg, 0.0840mmol, 使用针对5C所述的程序由2-氨基-5-氯苯酚制备),然后立即添加在约0.5mL甲苯中的TEA(0.013mL, 0.091mmol)。然后将反应混合物在120℃下加热3h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并且用EtOAc萃取3x。将合并的萃取物用盐水洗涤,并且经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。将残余物通过RP-HPLC纯化以提供标题化合物(11mg, 29%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.02(s, 1H) 7.72(s, 1H) 7.60(d, J=8.24Hz, 1H) 7.34-7.41(m, 1H) 7.29(br d, J=8.54Hz, 2H) 7.24(s, 1H) 6.54(br d, J=7.93Hz, 1H) 4.48(br t, J=9.31Hz, 1H) 3.73-3.85(m, 1H) 3.29(br t, J=9.46Hz, 1H) 1.52(br s, 3H) 1.16-1.32(m, 2H)。MS(ESI) m/z: 481.0 (M+H)。分析型HPLC保留时间: 1.58min(方法C)。

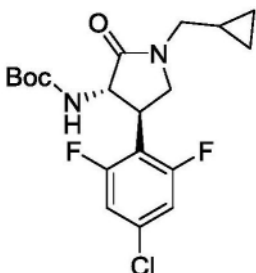
[0275] 实施例94. 1-((3S, 4R)-1-(环丙基甲基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-3-(1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基)脲

[0276]



[0277] 94A. (环丙基甲基) ((3S,4R)-1-(环丙基甲基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

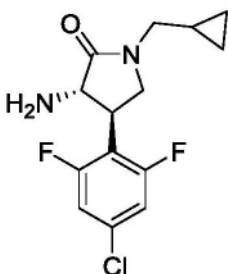
[0278]



[0279] 将中间体4 (100mg, 0.292mmol) 溶解在DMF (2ml) 中, 并且在0℃-5℃下添加在油状物中60%的NaH (12.8mg, 0.321mmol)。将混合物在室温下搅拌10min, 然后重新冷却至0℃-5℃。逐滴添加(溴甲基)-环丙烷, 并且在冰浴中继续搅拌30min, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并且用10% LiCl洗涤。将水层用EtOAc再次萃取, 并且将合并的萃取物用盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供94A。 (77.6mg, 67.0%) MS (ESI) m/z 397.3 (M+H)。

[0280] 94B. (3S,4R)-3-氨基-1-(环丙基甲基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)吡咯烷-2-酮, TFA

[0281]

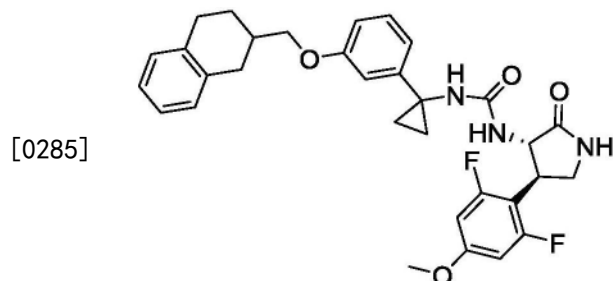


[0282] 将94A (77mg, 0.19mmol) 溶解在DCM (0.97mL) 和TFA (75μL, 0.97mmol) 的混合物中, 并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并且将所得固体在真空下干燥以提供94B (58mg, 75%)。MS (ESI) m/z 297.2 (M+H)。

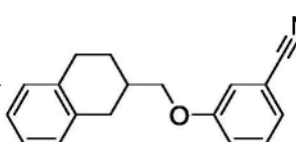
[0283] 实施例94. 将94B (28mg, 0.094mmol) 和TEA (0.013mL, 0.094mmol) 溶解在THF (0.5mL) 中, 并且添加氯甲酸4-硝基苯基酯 (19.0mg, 0.094mmol)。将混合物在室温搅拌30min, 然后添加1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙-1-胺 (14.0mg, 0.094mmol) 和TEA (0.026mL, 0.189mmol)。将反应混合物在50℃下加热过夜。将反应混合物用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且蒸发以给出粗品, 将所述粗品通过RP色谱纯化以提供标题化合物 (25mg, 56%产率)。MS (ESI) m/z 471.3 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (d, J=11.0Hz, 2H), 6.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.34 (t, J=9.5Hz, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.36-

3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, $J=13.9, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27-1.05 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.76-0.66 (m, 1H), 0.33-0.22 (m, 2H), 0.02 (dd, $J=11.3, 4.6\text{Hz}$, 2H)。分析型HPLC保留时间:2.14min(方法D)。

[0284] 实施例128.1-[(3S, 4R) -4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{3-[(1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲氧基]苯基}环丙基)-脲



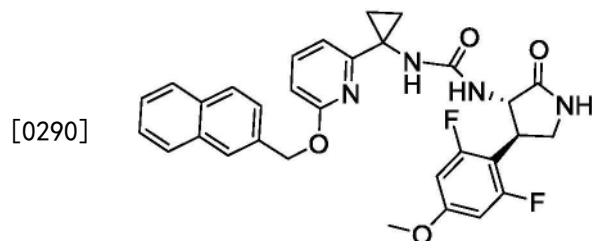
[0286] 128A.3-((1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲氧基)苄腈

[0287] 将  3-羟基苄腈 (0.100g, 0.839mmol) 和 (1,2,3,4-四氢萘-2-

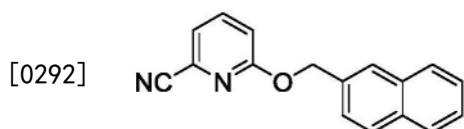
基) 甲醇 (0.204g, 1.26mmol) 在氮气下溶解在THF (4.20ml) 中。将混合物在室温下搅拌, 并且添加三苯基膦 (0.440g, 1.68mmol), 然后逐滴添加DIAD (0.326ml, 1.68mmol)。在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并且将残余物通过快速色谱纯化以提供128A (0.170g, 77%)。MS (ESI) m/z 264.0 (M+H)。

[0288] 实施例128. 使用上述通用程序将腈128A转化为环丙胺, 并且如实施例1所述将胺与中间体2缩合。通过RP HPLC纯化, 然后手性SFC (用65% CO_2 /含0.1% DEA的35% IPA洗脱 Chiralpak AD柱) 纯化, 提供标题化合物, 作为第一洗脱非对映异构体。MS (ESI) m/z : 562.3 (M+H)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (br s, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.07 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 3H), 6.11 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.90 (br d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.76 (br d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.93-2.86 (m, $J=16.5, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.16 (br d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 2.02 (br d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 1.57-1.40 (m, 1H), 1.16-1.00 (m, 4H)。内酰胺上的一个质子未被水峰抑制掩盖。分析型HPLC保留时间: 2.15min (方法C)。

[0289] 实施例130.1-[(3S, 4R) -4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{6-[(萘-2-基)甲氧基]吡啶-2-基}环丙基)脲



[0291] 130A.6-(萘-2-基甲氧基)吡啶甲腈。



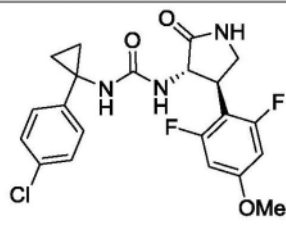
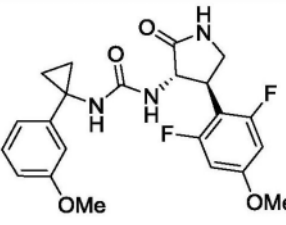
[0293] 将萘-2-基甲醇 (0.23g, 1.4mmol) 溶解在 THF (4.0mL) 中, 并且添加在油状物中 60% 的 NaH (0.032g, 0.79mmol)。在室温下搅拌 10-15min 后, 将溶液冷却至 0℃, 并且经由注射器逐滴添加 6-氯吡啶甲腈 (0.10g, 0.72mmol) 在 THF (3.0mL) 中的溶液。将反应混合物在 66℃ 下加热过夜。将反应混合物在 EtOAc 和水之间分配。将水层用 EtOAc 再萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且蒸发。将残余物通过快速色谱纯化以提供呈白色固体的 130A (78mg, 41.5%)。MS (ESI) m/z 283.0 (M+Na)。

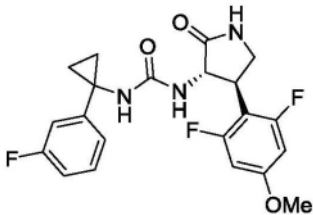
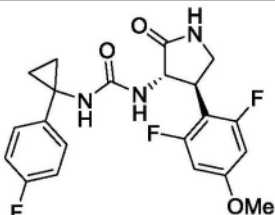
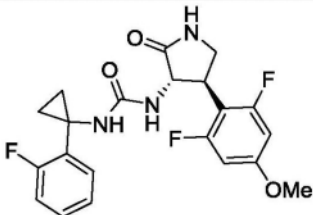
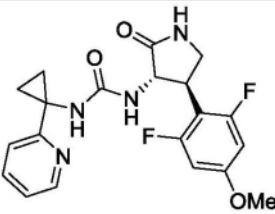
[0294] 实施例 130. 使用上面概述的通用程序将 130A 转化为相应的环丙胺。如实施例 1 所述, 将所得胺与中间体 2 缩合以提供标题化合物。MS (ESI) m/z: 559.4 (M+H)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.96-7.82 (m, 5H), 7.50 (br t, J=7.2Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.71 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.60 (br d, J=7.9Hz, 1H), 6.32 (br d, J=8.2Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.44 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.29 (t, J=9.5Hz, 1H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.06-0.91 (m, 2H)。由于水峰抑制没有观察到一个质子。HPLC 保留时间: 2.15min (方法 C)。

[0295] 使用以上方案中所述的程序及有机合成领域技术人员已知的其例子或变型的组合来制备下表 2 中所示的化合物的另外的实施例。

[0296] 表 2.

[0297]

实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
11		3-[1-(4-氯苯基) 环丙 基]-1-[(3S,4R)-4- (2,6-二氟-4-甲氧 基苯基)-2-氧代 吡咯烷-3-基]脲	436.1	1.51 (D)
12		1-[(3S,4R)-4-(2,6 -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(3-甲氧 基苯基)环丙基] 脲	432.2	1.46 (D)

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
13		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(3-氟苯 基)环丙基]脲	420.3	1.41 (D)
14		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(4-氟苯 基)环丙基]脲	420.3	1.49 (D)
15		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(2-氟苯 基)环丙基]脲	420.2	1.4 (D)
16		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(吡啶-2- 基)环丙基]脲	403.2	0.81 (C)

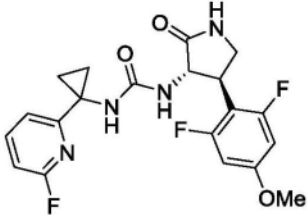
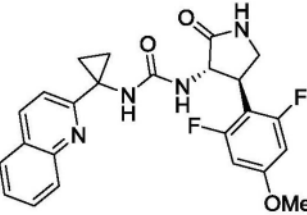
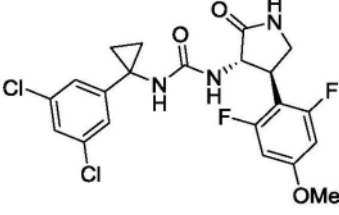
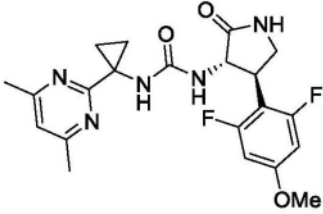
[0298]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
17		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	417.1	1.38 (D)
18		3-[1-(4-氰基苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	427.3	1.22 (C)
19		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[3-(三氟甲基)苯基]环丙基}脲	470.3	1.56 (C)
20		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(3-甲基苯基)环丙基]脲	416	1.45 (D)

[0299]

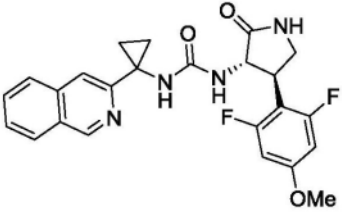
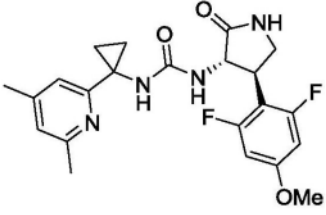
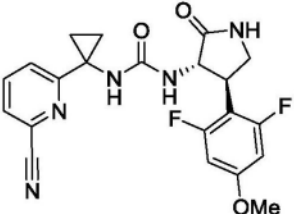
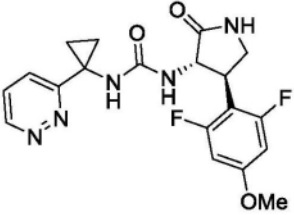
实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
21		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(4-甲基 吡啶-2-基)环丙 基]脲	417	1.41 (D)
22		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(4-甲氧 基苯基)环丙基] 脲	431.9	1.37 (D)
23		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-{1-[5-(三 氟甲基)吡啶-2- 基]环丙基}脲	471.2	1.5 (D)
24		3-[1-(3-氯苯基) 环丙 基]-1-[(3S,4R)-4- (2,6-二氟-4-甲氧 基苯基)-2-氧代 吡咯烷-3-基]脲	436.2	1.48 (D)

[0300]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
25		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(6-氟吡 啶-2-基)环丙基] 脲	421.2	1.24 (D)
26		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(喹啉-2- 基)环丙基]脲	453.2	0.99 (C)
27		3-[1-(3,5-二氯苯 基)环丙 基]-1-[(3S,4R)-4- (2,6-二氟-4-甲氧 基苯基)-2-氧代 吡咯烷-3-基]脲	470.3	1.65 (C)
28		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(4,6-二 甲基嘧啶-2-基) 环丙基]脲	431.9	1.01 (C)

[0301]

[0302]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
29		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(异喹啉 -3-基)环丙基]脲	453.1	1.02 (C)
30		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(4,6-二 甲基吡啶-2-基) 环丙基]脲	430.9	1.36 (D)
31		3-[1-(6-氰基吡啶 -2-基)环丙 基]-1-[(3S,4R)-4- (2,6-二氟-4-甲氧 基苯基)-2-氧代 吡咯烷-3-基]脲	428.2	1.34 (C)
32		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(哒嗪-3- 基)环丙基]脲	404.2	0.86 (D)

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
33		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	431.4	0.97 (C)
34		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(5-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	417.3	0.86 (C)
35		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙基]脲	489.4	1.33 (C)
36		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]环丙基}脲	489.1	1.68 (D)

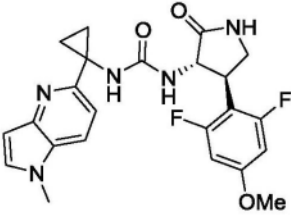
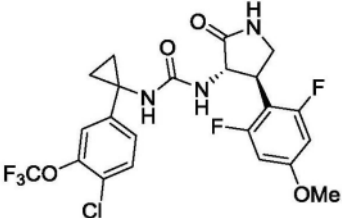
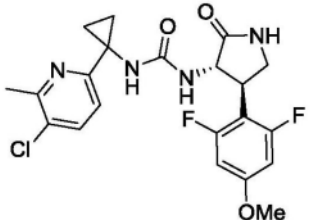
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
37		1-(1-(3-(2-(苄基氧基)乙氧基)苯基)环丙基)-3-((3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)脲	552.3	1.78 (C)
38		3-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]环丙基}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	537.8	1.87 (D)
39		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[3-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}脲	486.3	1.62 (D)
40		3-[1-(4-氯-3-甲基苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	450.3	1.6 (D)

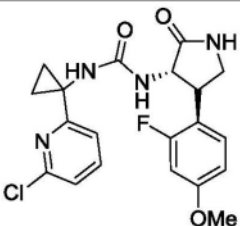
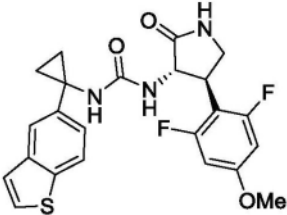
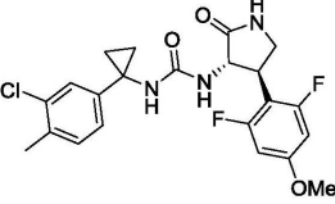
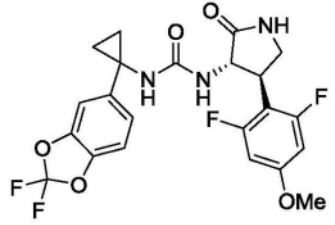
[0304]

[0305]

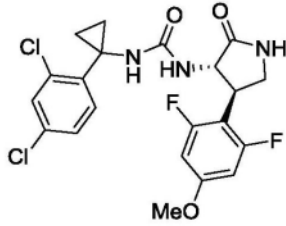
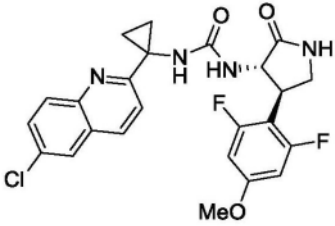
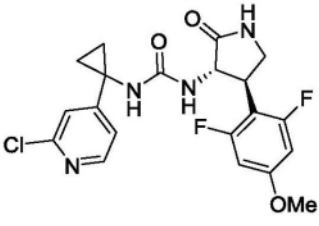
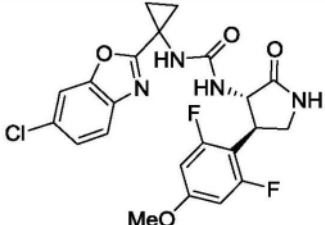
实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
41		3-[1-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	451.2	1.45 (D)
42		3-[1-(3,4-二氯苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	470.2	1.55 (D)
43		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(1,7-萘啶-2-基)环丙基]脲	453.9	1.1 (D)
44		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡嗪-2-基)环丙基]脲	418.3	1.1 (C)

[0306]

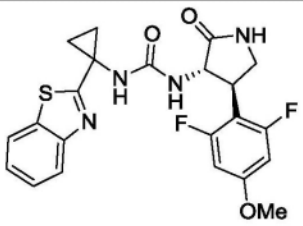
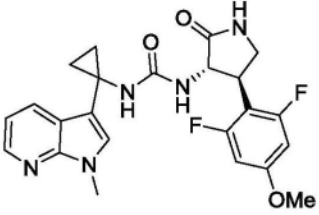
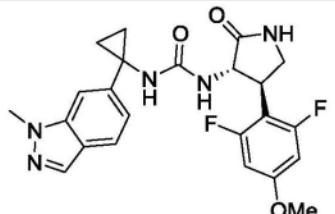
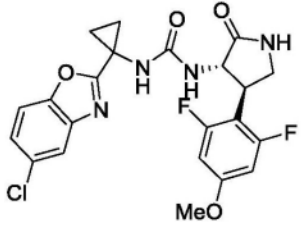
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
45		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基}环丙基)脲	456.4	1.13 (D)
46		3-{1-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	520.3	1.77 (D)
47		3-[1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	451.2	1.47 (D)

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
48		3-[1-(6-氯吡啶-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	419	(方法)
49		3-[1-(1-苯并噻吩-5-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	457.9	1.55 (D)
50		3-[1-(3-氯-4-甲基苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	449.8	1.64 (D)
51		3-[1-(2,2-二氟-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	482.1	1.62 (D)

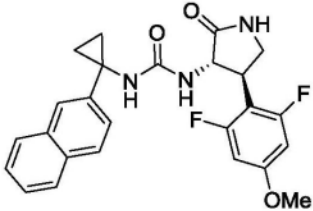
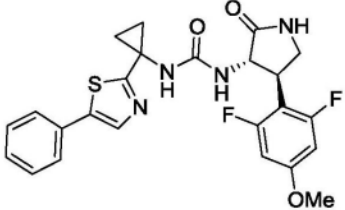
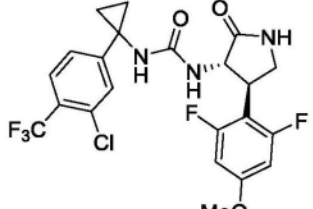
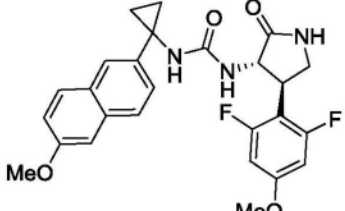
[0307]

实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
52		3-[1-(2,4-二氯苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	470.1	1.67 (D)
53		3-[1-(6-氯喹啉-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	487.4	1.46 (C)
54		3-[1-(2-氯吡啶-4-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	437	1.33 (D)
55		3-[1-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	477.3	1.53 (C)

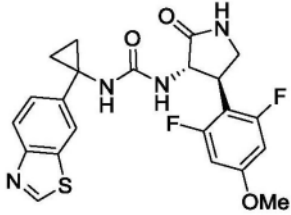
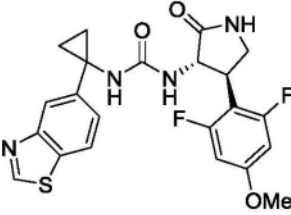
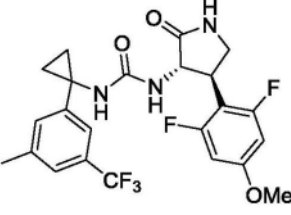
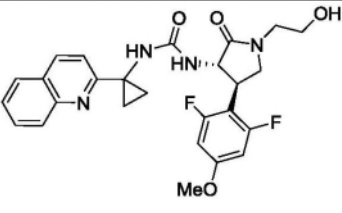
[0308]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
56		3-[1-(1,3-苯并噻唑-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	459.2	1.37 (C)
57		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基}环丙基)脲	456.2	1.14 (D)
58		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)环丙基]脲	455.9	1.19 (D)
59		3-[1-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	477.1	1.47 (D)

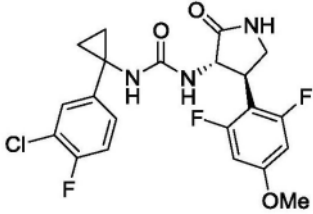
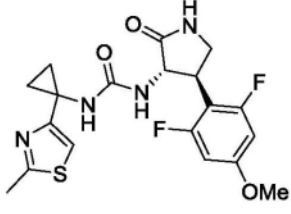
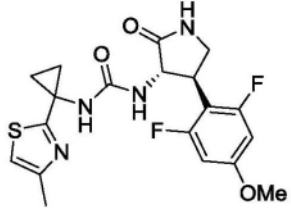
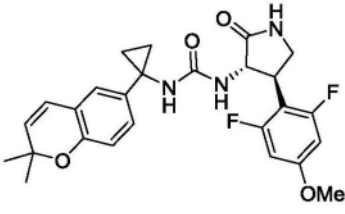
[0309]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
60		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(萆-2-基)环丙基]脲	452.1	1.6 (D)
61		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(5-苯基-1,3-噻唑-2-基)环丙基]脲	484.9	1.48 (D)
62		3-{1-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]环丙基}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	503.8	1.71 (D)
63		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲氧基萆-2-基)环丙基]脲	482.1	1.54 (D)

[0310]

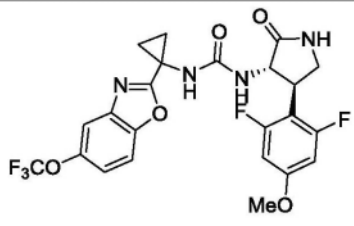
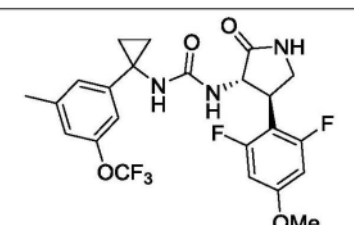
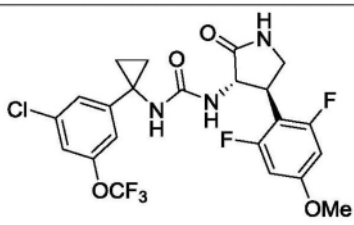
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
64		3-[1-(1,3-苯并噻唑-6-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	458.9	1.16 (D)
65		3-[1-(1,3-苯并噻唑-5-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	459	1.21 (D)
66		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[3-甲基-5-(三氟甲基)苯基]环丙基}脲	484.1	1.69 (C)
67		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	497.4	4.60 (C)

[0311]

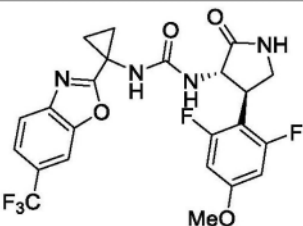
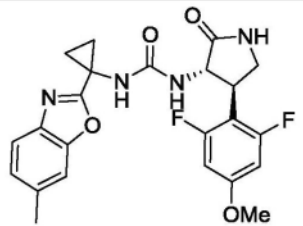
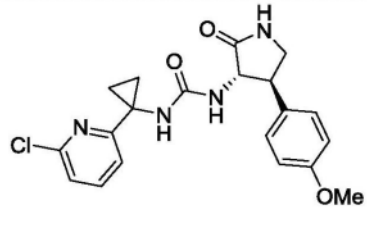
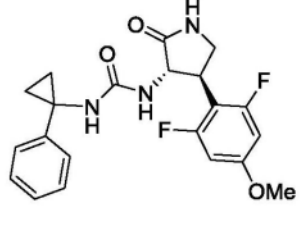
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
68		3-[1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	454.1	1.67 (C)
69		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)环丙基]脲	423.0	1.13 (D)
70		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)环丙基]脲	423.1	1.12 (D)
71		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(2,2-二甲基-2H-色烯-6-基)环丙基]脲	483.9	1.67 (D)

[0312]

[0313]

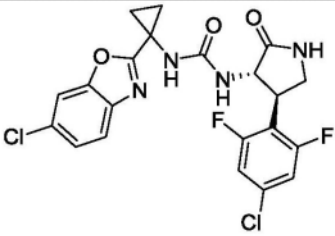
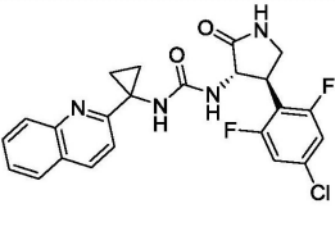
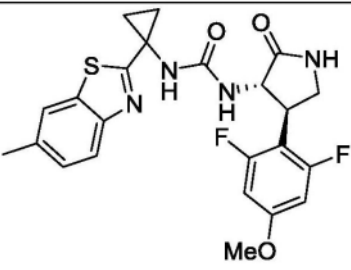
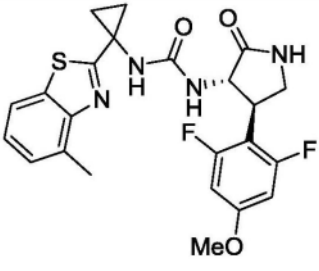
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
72		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[5-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基]环丙基}脲	527.1	1.61 (D)
73		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}脲	500.1	1.77 (D)
74		3-{1-[3-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]环丙基}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	519.9	1.82 (D)

[0314]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
75		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[6-(三氟甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]环丙基}脲	511.1	1.57 (D)
76		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)环丙基]脲	457.1	1.40 (D)
77		1-(1-(6-氯吡啶-2-基)环丙基)-3-((3S,4R)-4-(4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)脲	401.1	1.27 (D)
78		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-苯基环丙基)脲	402	1.37 (C)

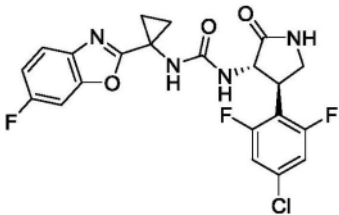
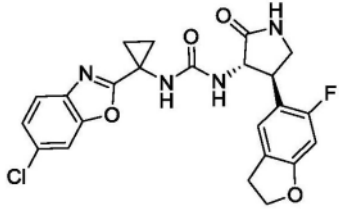
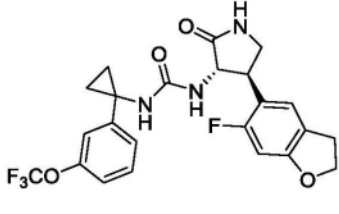
实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
79		3-[1-(5-氯吡啶-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	437.2	1.34 (D)
80		1-((3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-(甲氧基-d3)苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基)-3-(1-(间甲苯基)环丙基)脲	419.1	1.46 (D)
81		3-[1-(7-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	493.0	1.49 (D)
82		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[6-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙基}脲	527.1	1.68 (D)

[0315]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
83		3-[1-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	481.0	1.58 (C)
84		1-[(3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	457.2	1.09 (C)
85		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙基]脲	473.2	1.44 (C)
86		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(4-甲基-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙基]脲	472.9	1.59 (C)

[0316]

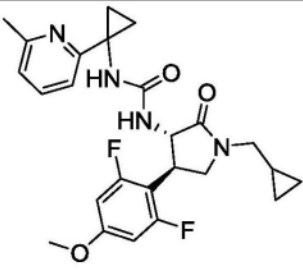
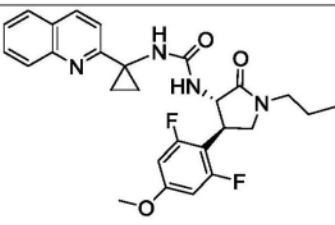
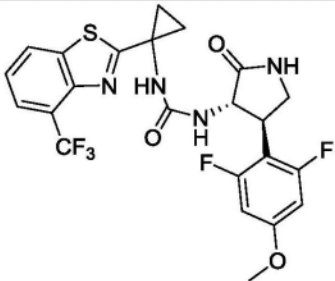
[0317]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
87		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(6-氟 -1,3-苯并噁唑-2- 基)环丙基]脲	461.0	1.36 (D)
88		3-[1-(6-氯-1,3-苯 并噁唑-2-基)环 丙 基]-1-[(3S,4R)-4- (6-氟-2,3-二氢 -1-苯并呋喃-5- 基)-2-氧代吡咯 烷-3-基]脲	471.2	1.43 (D)
89		1-[(3S,4R)-4-(6- 氟-2,3-二氢-1-苯 并呋喃-5-基)-2- 氧代吡咯烷-3- 基]-3-{1-[3-(三 氟甲氧基)苯基] 环丙基}脲	480.0	1.58 (D)

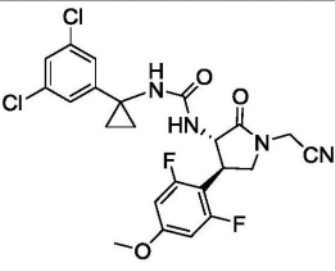
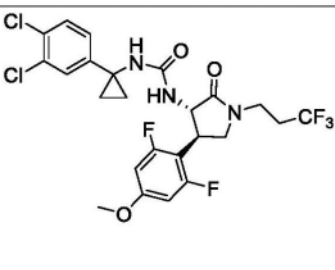
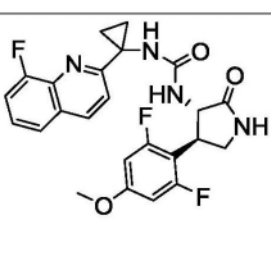
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
90		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(4-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)环丙基]脲	473.3	1.33 (D)
91		3-[1-(6-氯吡啶-2-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	457.2	1.56 (D)
92		1-[(3S,4R)-4-(6-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	447.3	0.98 (C)
93		1-[(3S,4R)-4-(6-氟-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	411.2	1.22 (D)

[0318]

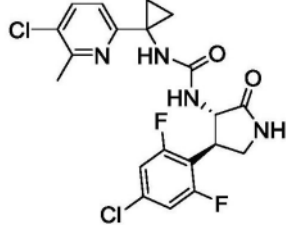
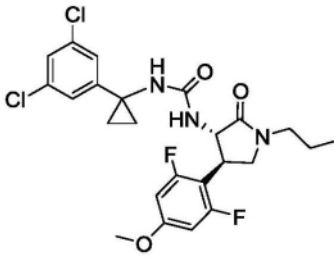
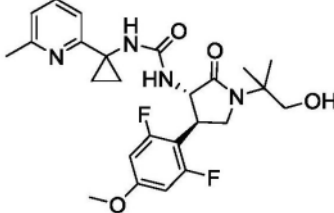
[0319]

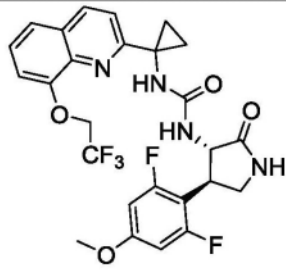
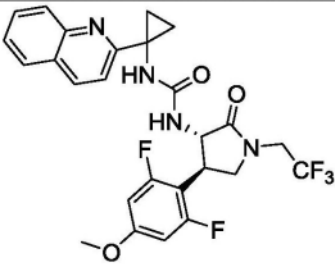
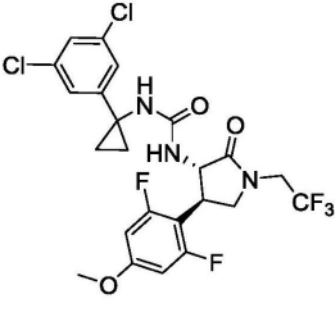
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
94		1-[(3S,4R)-1-(环丙基甲基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	471.3	1.29 (C)
95		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1-丙基吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	495.0	1.38 (C)
96		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[4-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙基}脲	527.2	1.75 (D)

[0320]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
97		1-[(3S,4R)-1-(氰基甲基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(3,5-二氯苯基)环丙基]脲	509.2	1.88 (C)
98		3-[1-(3,4-二氯苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1-(3,3,3-三氟丙基)吡咯烷-3-基]脲	566.2	1.97 (C)
99		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(8-氟喹啉-2-基)环丙基]脲	471.2	1.42 (C)

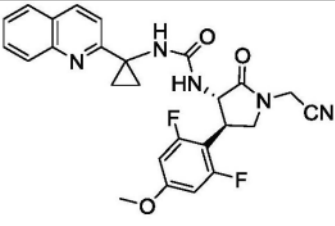
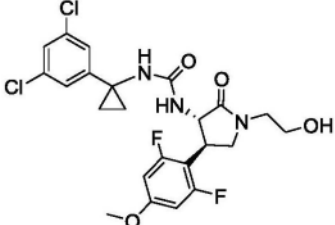
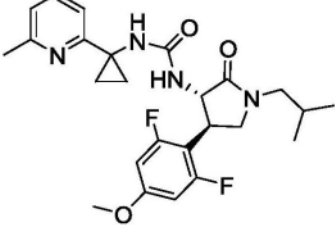
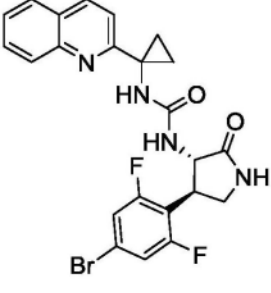
[0321]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
100		1-[(3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(5-氯-6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	455.2	2.07 (D)
101		3-[1-(3,5-二氯苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1-丙基吡咯烷-3-基]脲	512.1	2.07 (D)
102		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	489.3	1.12 (C)

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
103		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[8-(2,2,2-三氟乙氧基)喹啉-2-基]环丙基}脲	551.2	1.70 (D)
104		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	535.3	1.43 (C)
105		3-[1-(3,5-二氯苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]脲	552.2	2.07 (C)

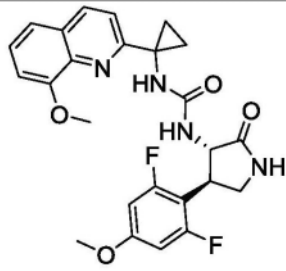
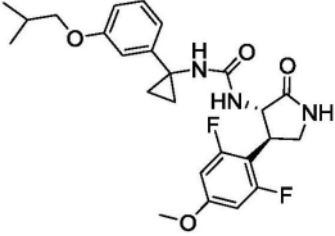
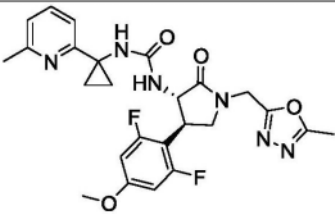
[0322]

[0323]

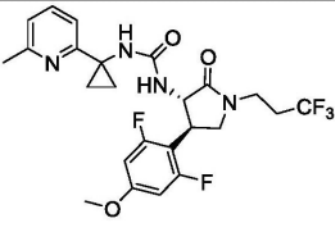
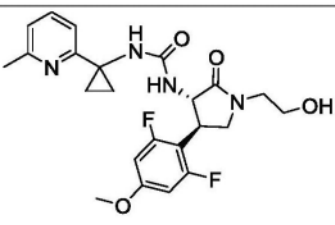
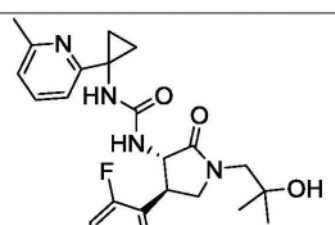
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
106		1-[(3S,4R)-1-(氰基甲基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	492.3	1.69 (D)
107		3-[1-(3,5-二氯苯基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	514.2	1.71 (D)
108		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-(2-甲基丙基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	473.3	1.40 (C)
109		1-[(3S,4R)-4-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	501.0	1.60 (D)

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
110		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	499.4	1.71 (D)
111		1-[(3S,4R)-1-(氰基甲基)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	456.2	1.46 (D)
112		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(8-甲基喹啉-2-基)环丙基]脲	467.1	1.40 (C)

[0324]

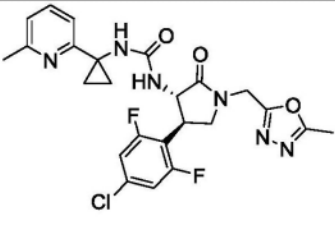
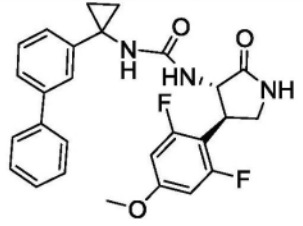
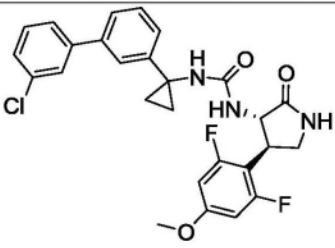
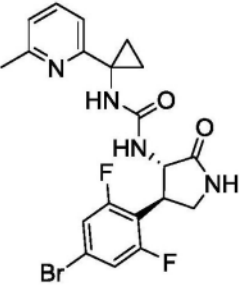
实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
113		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(8-甲氧基喹啉-2-基)环丙基]脲	483.2	1.08 (C)
114		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[3-(2-甲基丙氧基)苯基]环丙基}脲	474.3	1.77 (D)
115		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	513.3	0.95 (C)

[0325]

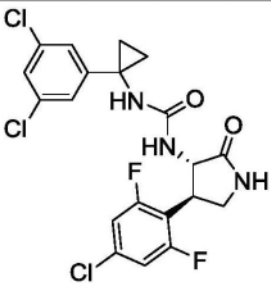
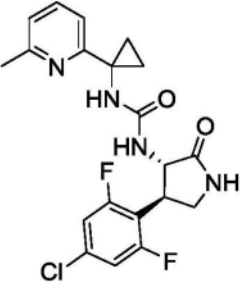
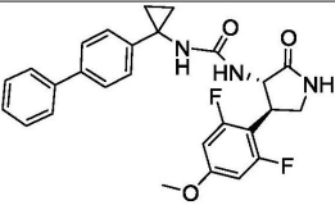
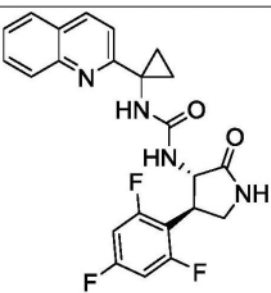
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
116		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代 -1-(3,3,3-三氟丙 基)吡咯烷-3- 基]-3-[1-(6-甲基 吡啶-2-基)环丙 基]脲	513.2	1.31 (C)
117		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-1-(2-羟基 乙基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(6-甲基 吡啶-2-基)环丙 基]脲	461.3	1.37 (D)
118		1-[(3S,4R)-4-(2,6- -二氟-4-甲氧基 苯基)-1-(2-羟基 -2-甲基丙基)-2- 氧代吡咯烷-3- 基]-3-[1-(6-甲基 吡啶-2-基)环丙 基]脲	489.3	1.06 (C)

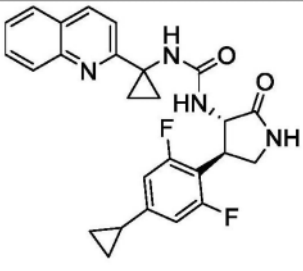
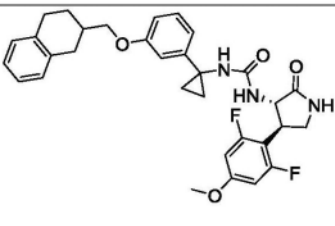
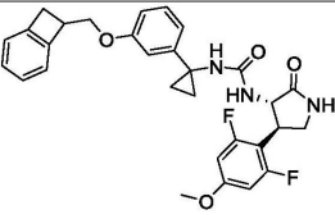
[0326]

[0327]

实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
119		1-[(3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	517.5	1.03 (C)
120		3-(1-{[1,1'-联苯基]-3-基}环丙基)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	478.0	1.72 (C)
121		3-(1-{3'-氯-[1,1'-联苯基]-3-基}环丙基)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	512.0	2.00 (D)
122		1-[(3S,4R)-4-(4-溴-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	466.0	1.49 (D)

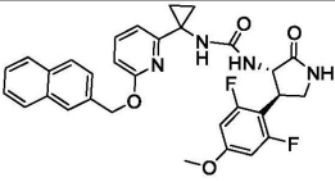
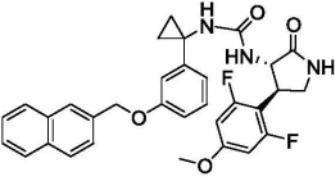
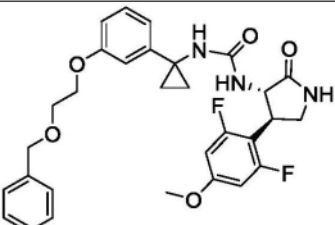
[0328]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
123		1-[(3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(3,5-二氯苯基)环丙基]脲	474.0	1.85 (D)
124		1-[(3S,4R)-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(6-甲基吡啶-2-基)环丙基]脲	421.0	0.96 (C)
125		3-(1-{[1,1'-联苯基]-4-基}环丙基)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	478.2	1.85 (D)
126		1-[(3S,4R)-2-氧代-4-(2,4,6-三氟苯基)吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	441.3	1.54 (D)

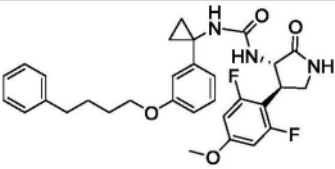
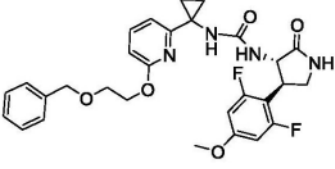
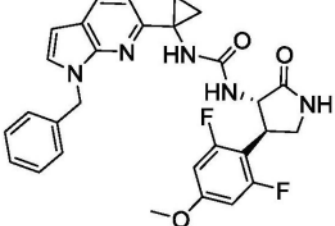
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
127		1-[(3S,4R)-4-(4-环丙基-2,6-二氟苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-[1-(喹啉-2-基)环丙基]脲	463.2	1.33 (C)
128		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{3-[(1,2,3,4-四氢萘-2-基)甲氧基]苯基}环丙基)脲	562.4	2.14 (D)
129		3-{1-[3-({二环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-基}甲氧基)苯基]环丙基}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	534.2	2.20 (D)

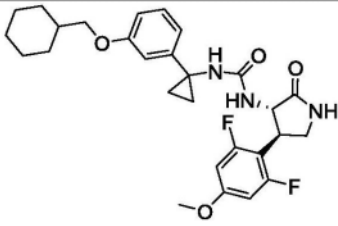
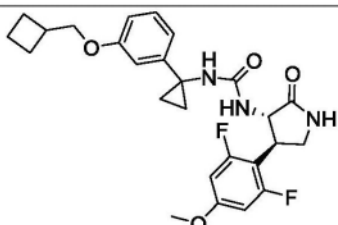
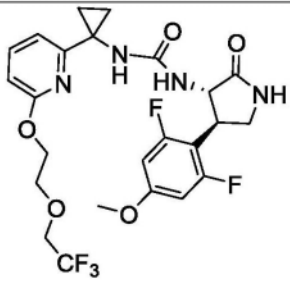
[0329]

[0330]

实施 例编 号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
130		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{6-[(萘-2-基)甲氧基]吡啶-2-基}环丙基)脲	559.4	2.14 (C)
131		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{3-[(萘-2-基)甲氧基]苯基}环丙基)脲	558.3	2.00 (C)
132		3-(1-{3-[2-(苄氧基)乙氧基]苯基}环丙基)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	552.0	1.78 (D)

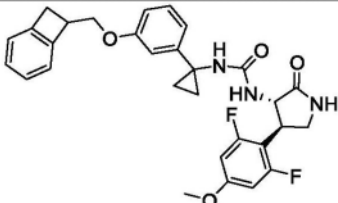
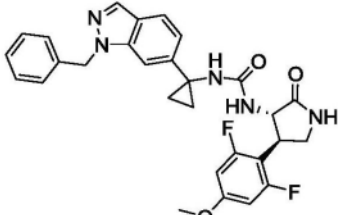
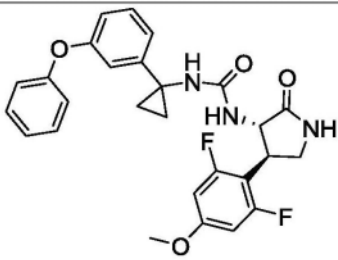
[0331]

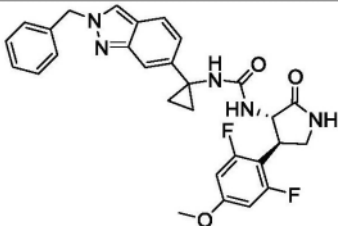
实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
133		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-{1-[3-(4-苯基丁氧基)苯基]环丙基}脲	550.3	2.20 (D)
134		3-(1-{6-[2-(苄基氧基)乙氧基]吡啶-2-基}环丙基)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	553.2	1.97 (D)
135		3-(1-{1-苄基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基}环丙基)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	532.2	1.81 (D)

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
136		3-{1-[3-(环己基甲氧基)苯基]环丙基}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	514.3	2.05 (C)
137		3-{1-[3-(环丁基甲氧基)苯基]环丙基}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	486.3	1.85 (D)
138		1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-3-(1-{6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]吡啶-2-基}环丙基)脲	545.1	1.62 (D)

[0332]

[0333]

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
139		3-{1-[3-({二环 [4.2.0]辛 -1(6),2,4-三烯-7- 基}甲氧基)苯基] 环丙 基}-1-[(3S,4R)-4 -(2,6-二氟-4-甲 氧基苯基)-2-氧 代吡咯烷-3-基] 脲	534.2	1.91 (D)
140		3-[1-(1-苄基-1H- 吡唑-6-基)环丙 基]-1-[(3S,4R)-4- (2,6-二氟-4-甲氧 基苯基)-2-氧代 吡咯烷-3-基]脲	532.3	1.70 (D)
141		1-[(3S,4R)-4-(2,6 -二氟-4-甲氧基 苯基)-2-氧代吡 咯烷-3- 基]-3-[1-(3-苯氧 基苯基)环丙基] 脲	494.3	1.93 (D)

实施例编号	结构 ^b	名称	Obs (M+H)	RT (min) ^a
[0334] 142		3-[1-(2-苄基-2H-吡唑-6-基)环丙基]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]脲	532.3	1.66 (D)

[0335] ^a括号中示出的分析方法

[0336] ^b对于表2中代表性化合物的NMR数据:

[0337] 实施例11: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.92 (br s, 1H), 7.22 (br d, J=8.2Hz, 2H), 7.00 (br d, J=7.9Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.25 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.49-3.22 (m, 2H), 1.10 (br s, 4H)。

[0338] 实施例12: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.92 (br s, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75-6.64 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 6.58 (br d, J=7.3Hz, 1H), 6.21 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.28 (br t, J=9.3Hz, 1H), 1.14-1.02 (m, 4H)。

[0339] 实施例13: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.95 (br s, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.71 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.29 (br d, J=8.4Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2Hz, 1H), 1.22-1.03 (m, 4H)。

[0340] 实施例14: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.92 (br s, 1H), 7.09-6.94 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.23 (br d, J=8.2Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.39 (br d, J=8.9Hz, 1H), 3.29 (br t, J=9.3Hz, 1H), 1.07 (br s, 4H)。

[0341] 实施例16: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.37 (br d, J=3.4Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.64-7.52 (m, 1H), 7.20 (br d, J=7.3Hz, 1H), 7.09 (br d, J=4.9Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.45-3.12 (m, 2H), 1.38 (br s, 2H), 1.12-0.90 (m, 2H)。

[0342] 实施例17: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.95 (br s, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.74 (br d, J=10.9Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.3Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.3Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (br d, J=18.1Hz, 2H), 1.08-0.91 (m, 2H)。

[0343] 实施例18: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.94 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.73 (d, J=10.9Hz, 2H), 6.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.39 (br t, J=8.9Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 4H)。

[0344] 实施例20: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (br s, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.91 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 6.71 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.21 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.45 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.41 (br s, 1H), 3.28 (br t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (br s, 4H)。

[0345] 实施例22: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 6.92 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.82 (br s, 1H), 6.76-6.66 (m, 4H), 6.19 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.44 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (br s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64-3.49 (m, 1H), 3.39 (br t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.28 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 1.12-0.94 (m, 4H)。

[0346] 实施例23: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (br s, 1H), 7.96 (br s, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.76 (br d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.46 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.35-3.23 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.16 (br s, 2H)。

[0347] 实施例24: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (br.s., 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97-6.86 (m, 2H), 6.70 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.43 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.44-3.24 (m, 1H), 3.16 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 1.20-1.03 (m, 4H)。

[0348] 实施例25: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br.s., 1H), 7.76 (q, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.10 (br.s., 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.39 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.43 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.30 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.16 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 1.31 (br.s., 2H), 1.08 (br.s., 2H)。

[0349] 实施例26: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (br t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (br t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.32-7.03 (m, 2H), 6.73 (br d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 6.49 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 3.63 (br s, 4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.30 (br s, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.18 (br s, 2H)。

[0350] 实施例27: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (br.s., 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.65 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.35 (m, 1H), 3.82-3.59 (m, 4H), 3.38 (br.s., 1H), 3.28 (s, 1H), 1.23-1.04 (m, 4H)。

[0351] 实施例28: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br.s., 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76-6.59 (m, 3H), 6.36-6.25 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46-3.33 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.15 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.45-1.28 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 2H)。

[0352] 实施例29: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (br.s., 1H), 7.82-7.67 (m, 2H), 7.66-7.50 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.69 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.41 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.39-3.20 (m, 1H), 1.90 (br.s., 2H), 1.48 (br.s., 2H), 1.19-1.04 (m, 2H)。

[0353] 实施例30: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (br s, 1H), 7.33-7.14 (m, 3H), 7.14-6.98 (m, 1H), 6.80-6.64 (m, 2H), 4.51-4.28 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H), 2.48 (br s, 3H), 2.34 (br s, 3H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 2H)。

[0354] 实施例31: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.98-7.92 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.75 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J=$

8.5Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.8Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.47-3.13 (m, 2H), 1.42 (br d, J=3.4Hz, 2H), 1.14 (br s, 2H)。

[0355] 实施例33: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.61 (br t, J=7.74Hz, 1H), 7.11 (br d, J=7.49Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.02 (br s, 1H), 6.73 (br d, J=10.94Hz, 2H), 6.45 (br d, J=7.41Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.34Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (br d, J=7.57Hz, 1H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.39 (br t, J=9.13Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.39 (br d, J=10.18Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H)。

[0356] 实施例34: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.40 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.08 (br d, J=4.9Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (br d, J=11.1Hz, 2H), 6.33 (br d, J=8.4Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.4Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (br d, J=15.7Hz, 2H), 1.07-0.96 (m, 2H)

[0357] 实施例35: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.67 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.01 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.75 (br d, J=10.9Hz, 2H), 6.50 (br s, 1H), 4.54 (br t, J=8.8Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.8Hz, 1H), 1.65-1.41 (m, 2H), 1.26 (br s, 2H)。

[0358] 实施例36: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.39 (br d, J=8.1Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.13 (br d, J=10.0Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.9Hz, 2H), 6.38 (br d, J=8.3Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.4Hz, 1H), 1.32-1.09 (m, 4H)。

[0359] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.92 (br s, 1H) 7.32-7.37 (m, 4H) 7.24-7.31 (m, 1H) 7.09 (t, J=7.93Hz, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.69 (br d, J=10.68Hz, 3H) 6.56-6.65 (m, 2H) 6.19 (br d, J=8.54Hz, 1H) 4.55 (s, 2H) 4.44 (br t, J=9.61Hz, 1H) 4.05-4.12 (m, 2H) 3.74-3.78 (m, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.23-3.31 (m, 1H) 1.00-1.16 (m, 4H)。两个质子被水峰抑制所掩盖。

[0360] 实施例38: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.64 (d, J=11.0Hz, 2H), 6.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.48-4.31 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.44-3.07 (m, 2H), 1.32 (br s, 2H), 1.20 (br d, J=5.5Hz, 2H)。

[0361] 实施例39: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.32 (br t, J=8.2Hz, 1H), 7.09 (br d, J=7.7Hz, 1H), 6.97 (br s, 3H), 6.68 (br d, J=10.9Hz, 2H), 6.32 (br d, J=8.4Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, J=9.7Hz, 1H), 3.17 (br d, J=5.0Hz, 1H), 1.15 (br s, 4H)。

[0362] 实施例40: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.18 (br d, J=8.3Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.80 (br d, J=6.5Hz, 1H), 6.71 (br d, J=10.9Hz, 2H), 6.26 (br d, J=8.2Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (br t, J=9.1Hz, 1H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.16 (br d, J=5.0Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.09 (br s, 4H)。

[0363] 实施例41: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.06 (br s, 2H), 7.00 (br s, 1H), 6.71 (br d, J=10.9Hz, 2H), 6.42 (br d, J=8.3Hz, 1H), 4.43 (br t, J=9.2Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.29 (br t, J=9.3Hz, 1H), 3.16 (br d, J=4.0Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (br s, 2H), 1.07 (br s, 2H)。

[0364] 实施例42: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25 (d,

$J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.71 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.44 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 1.24-1.05 (m, 4H)。

[0365] 实施例43: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (d, $J=5.49\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.84 (d, $J=5.49\text{Hz}$, 1H), 7.65 (br d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (br d, $J=10.68\text{Hz}$, 2H), 6.47 (d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H), 4.46 (br t, $J=9.61\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (br t, $J=9.46\text{Hz}$, 1H), 3.30 (br t, $J=9.61\text{Hz}$, 1H), 1.53-1.75 (m, 2H), 1.20 (br s, 2H)。

[0366] 实施例44: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (br s, 2H), 7.30-7.10 (m, 1H), 7.05 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 6.71 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.43 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.82-3.72 (m, 3H), 3.51-3.36 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H)。

[0367] 实施例45: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91-7.86 (m, 1H), 7.64 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.72 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 4.69-4.35 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 3H), 1.46-1.29 (m, 2H), 1.10-0.96 (m, 2H)。

[0368] 实施例46: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08-6.87 (m, 2H), 6.66 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.43 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (br t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 1.27-1.01 (m, 4H)。

[0369] 实施例47: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.75 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.34 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.77 (1H, m), 3.30 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.46-1.28 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H)。

[0370] 实施例49: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38-7.21 (m, 1H), 7.10-6.88 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 2H), 6.29-6.22 (m, 1H), 4.44 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.40 (br t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.15 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 4H)。

[0371] 实施例50: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.15 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.70 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.15-0.97 (m, 4H)。

[0372] 实施例51: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.85 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.67 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.42 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 1.16-1.01 (m, 4H)。

[0373] 实施例52: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 7.25 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.16 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.36

(br t, J=9.5Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (br d, J=9.2Hz, 1H), 3.39 (br d, J=8.5Hz, 1H), 3.24 (br t, J=9.0Hz, 1H), 1.05-0.90 (m, 4H)。

[0374] 实施例53: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (br d, J=8.85Hz, 1H) 8.03 (d, J=1.83Hz, 1H) 7.89-7.98 (m, 1H) 7.82 (d, J=9.16Hz, 1H) 7.67 (dd, J=9.00, 2.29Hz, 1H) 7.48 (br d, J=8.54Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 6.73 (br d, J=10.68Hz, 2H) 6.45 (br d, J=8.54Hz, 1H) 4.46 (br t, J=9.46Hz, 1H) 3.76-3.85 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.41 (br t, J=8.70Hz, 1H) 3.23-3.34 (m, 1H) 1.49-1.67 (m, 2H) 1.10-1.25 (m, 2H)

[0375] 实施例54: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.04 (br d, J=18.9Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.72 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.45-6.35 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56-3.37 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.33-1.16 (m, 4H)。

[0376] 实施例55: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.54Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.70, 1.68Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.66 (br d, J=10.99Hz, 2H), 6.45-6.60 (m, 1H), 4.44 (br t, J=9.46Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (br t, J=8.70Hz, 1H), 3.22-3.35 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.26 (m, J=10.70Hz, 2H)。

[0377] 实施例56: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.98-7.90 (m, 2H), 7.79 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 1H), 6.72 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.52 (br d, J=7.0Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 1.72-1.45 (m, 2H), 1.31 (br s, 2H)。

[0378] 实施例57: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (br d, J=3.7Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.02-6.85 (m, 2H), 6.66 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.13 (br d, J=8.2Hz, 1H), 4.48 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.26 (br t, J=9.6Hz, 1H), 1.19-0.87 (m, 4H)。

[0379] 实施例58: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 2H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (br d, J=8.5Hz, 1H), 6.66 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.28 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.45 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 4H)。

[0380] 实施例59: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.59 (d, J=8.54Hz, 1H) 7.37 (br d, J=8.24Hz, 1H) 7.19 (s, 1H) 6.68 (d, J=11.00Hz, 2H) 6.53 (d, J=8.50Hz, 1H) 4.47 (t, J=9.60Hz, 1H) 3.74-3.82 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.40 (br t, J=8.85Hz, 1H) 3.23-3.33 (m, 1H) 1.47-1.60 (m, 2H) 1.26 (m, J=12.50Hz, 2H)。

[0381] 实施例60: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.6-7.88 (m, 1H), 7.82 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.73 (br dd, J=14.5, 8.4Hz, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.10 (br d, J=8.5Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.4Hz, 2H), 6.31 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.46 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.77-3.60 (m, 4H), 3.41 (br t, J=8.5Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 1.30-1.05 (m, 4H)。

[0382] 实施例61: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.45 (br t, J=7.6Hz, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 6.60 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.50 (br d, J=7.9Hz, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (br t, J=9.5Hz, 1H),

3.29 (br t, J=9.5Hz, 1H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.22 (br s, 2H)。

[0383] 实施例62: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.62 (br d, J=8.2Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 6.68 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.37 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.0Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.30 (br t, J=9.3Hz, 1H), 1.32-1.12 (m, 4H)。

[0384] 实施例63: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.65 (t, J=9.8Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.70 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.28 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (br d, J=5.8Hz, 2H), 3.29 (br t, J=9.5Hz, 1H), 1.25-1.08 (m, 4H)。

[0385] 实施例64: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.01-7.87 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (br d, J=11.1Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.6Hz, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 3H), 3.29 (br s, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 1.23-1.10 (m, 4H)。

[0386] 实施例65: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.98 (br d, J=8.5Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.2Hz, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 6.69 (br d, J=10.9Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.2Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.29 (br s, 1H), 1.23-1.09 (m, 4H)。

[0387] 实施例66: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.14 (br d, J=17.8Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.31 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.45 (br d, J=9.3Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.32-1.03 (m, 4H)。

[0388] 实施例67: ^1H NMR (500MHz, CD_3CN) δ_{ppm} 8.12 (d, J=8.53Hz, 1H) 7.84 (d, J=7.70Hz, 1H) 7.82 (d, J=8.25Hz, 1H) 7.61-7.72 (m, 1H) 7.44-7.54 (m, 2H) 6.54 (br d, J=10.45Hz, 2H) 6.01-6.16 (m, 1H) 5.75 (br d, J=7.70Hz, 1H) 4.48-4.62 (m, 1H) 3.76-3.85 (m, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.57-3.65 (m, 2H) 3.54 (br d, J=9.08Hz, 2H) 3.29-3.41 (m, 2H) 1.19-1.33 (m, 4H)。

[0389] 实施例68: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (br s, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.68 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.29 (br d, J=8.5Hz, 1H), 4.42 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.74 (br d, J=10.1Hz, 4H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 1.18-1.01 (m, 4H)。

[0390] 实施例69: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.70 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.66 (br s, 1H), 6.32 (br d, J=8.2Hz, 1H), 4.46 (br d, J=9.8Hz, 1H), 3.86-3.65 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.31 (br d, J=9.5Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.22 (s, 2H), 1.00 (br s, 2H)。

[0391] 实施例70: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.40 (br d, J=8.2Hz, 1H), 4.47 (br t, J=9.8Hz, 1H), 3.83-3.66 (m, 4H), 3.41 (br t, J=9.2Hz, 1H), 3.29 (br t, J=9.5Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.47-1.30 (m, 2H), 1.16 (br s, 2H)。

[0392] 实施例71: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 6.82-6.64 (m, 5H), 6.55 (br d, J=8.9Hz, 1H), 6.27 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.20 (br d, J=8.2Hz, 1H), 5.72 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.44 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.29 (s,

1H), 1.33 (s, 6H), 1.01 (br s, 4H)。

[0393] 实施例72: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (s, 1H) 7.66 (d, $J=8.75\text{Hz}$, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.31 (br d, $J=8.33\text{Hz}$, 1H) 7.09 (s, 1H) 6.65 (br d, $J=10.69\text{Hz}$, 2H) 6.47-6.47 (m, 1H) 4.46 (br t, $J=9.38\text{Hz}$, 1H) 3.73-3.81 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.41 (br t, $J=9.17\text{Hz}$, 1H) 3.23-3.34 (m, 1H) 1.55 (br s, 2H) 1.21-1.28 (m, 2H)。

[0394] 实施例74: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (br d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 6.25 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.45 (dd, $J=10.3, 8.7\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.36-3.18 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 4H)。

[0395] 实施例75: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.96-8.01 (m, 1H) 7.91-7.96 (m, 1H) 7.80 (br d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 7.68 (br d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 7.23 (s, 1H) 6.66 (br d, $J=10.99\text{Hz}$, 2H) 6.49-6.61 (m, 1H) 4.47 (br t, $J=9.31\text{Hz}$, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.75 (br d, $J=9.77\text{Hz}$, 1H) 3.33-3.51 (m, 1H) 3.26 (br t, $J=9.46\text{Hz}$, 1H) 1.58 (br s, 2H) 1.24-1.36 (m, 2H)。

[0396] 实施例76: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H) 7.43 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.12 (br d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 6.68 (br d, $J=10.99\text{Hz}$, 2H) 6.48 (br d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 4.47 (br t, $J=9.61\text{Hz}$, 1H) 3.72 (s, 3H) 3.66-3.81 (m, 1H) 3.39-3.49 (m, 1H) 3.26 (br t, $J=9.46\text{Hz}$, 1H) 2.42 (s, 3H) 1.48 (br s, 2H) 1.13-1.28 (m, 2H)。

[0397] 实施例78: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (br s, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.11 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (br d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 6.85 (br s, 1H), 6.72 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.25 (br d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.44 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 1.09 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 4H)。

[0398] 实施例79: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.70 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.37 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.45 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H)。

[0399] 实施例80: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.91 (br s, 1H) 7.02-7.16 (m, 1H) 6.90 (br d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H) 6.85 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.78 (br d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H) 6.70 (br d, $J=10.68\text{Hz}$, 2H) 6.19 (br d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H) 4.44 (br t, $J=9.61\text{Hz}$, 1H) 3.71-3.83 (m, 1H) 3.36-3.48 (m, 1H) 3.27 (br t, $J=9.46\text{Hz}$, 1H) 2.22 (s, 3H) 1.07 (br s, 4H)。

[0400] 实施例81: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (br s, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 6.69 (br d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 6.62 (br d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.93-3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.35-3.15 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.35 (br s, 2H)。

[0401] 实施例82: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.69 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.75 (br d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 6.58 (br d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.55 (br t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.31 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 1.36 (br s, 2H)。

[0402] 实施例83: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.02 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.60 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 7.34-7.41 (m, 1H) 7.29 (br d, $J=8.54\text{Hz}$, 2H) 7.24 (s, 1H) 6.54 (br d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H) 4.48 (br t, $J=9.31\text{Hz}$, 1H) 3.73-3.85 (m, 1H) 3.29 (br t, $J=9.46\text{Hz}$, 1H) 1.52

(br s, 3H) 1.16-1.32 (m, 2H)。

[0403] 实施例85: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (br d, J=8.2Hz, 1H), 6.74 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.49 (br d, J=7.6Hz, 1H), 4.56 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.82-3.66 (m, 4H), 3.62-3.40 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74-1.41 (m, 2H), 1.29 (br s, 2H)。

[0404] 实施例86: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (br s, 1H), 7.76 (br t, J=4.4Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, J=4.9Hz, 2H), 6.73 (br d, J=11.0Hz, 2H), 6.53-6.45 (m, 1H), 4.55 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (br t, J=9.9Hz, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.77-1.46 (m, 2H), 1.30 (br s, 2H)。

[0405] 实施例87: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.94 (s, 1H) 7.59 (dd, J=8.70, 5.04Hz, 1H) 7.49 (dd, J=8.39, 2.29Hz, 1H) 7.15-7.22 (m, 2H) 6.68 (br d, J=10.99Hz, 2H) 6.49 (br d, J=8.24Hz, 1H) 4.46 (br t, J=9.61Hz, 1H) 3.72 (s, 1H) 3.67-3.83 (m, 1H) 3.22-3.31 (m, 2H) 1.44-1.56 (m, 2H) 1.13-1.30 (m, 2H)。

[0406] 实施例88: ^1H NMR (500MHz, CD₃CN) δ ppm 7.52 (br d, J=8.53Hz, 1H) 7.48-7.51 (m, 1H) 7.32 (dd, J=8.39, 1.79Hz, 1H) 7.25 (br d, J=7.70Hz, 1H) 6.48 (d, J=11.00Hz, 1H) 6.29 (br s, 1H) 6.16 (br s, 1H) 5.67 (br d, J=5.23Hz, 1H) 4.56 (t, J=8.67Hz, 3H) 3.71 (br d, J=9.63Hz, 1H) 3.52 (br t, J=8.94Hz, 1H) 3.21 (br t, J=9.63Hz, 1H) 2.95-3.15 (m, 2H) 1.51-1.70 (m, 2H) 1.36 (br s, 2H)。

[0407] 实施例89: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.55 (t, J=8.7Hz, 3H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.09 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.15-3.00 (m, 4H), 1.17 (d, J=4.6Hz, 4H)。

[0408] 实施例90: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.92 (s, 1H) 7.18-7.28 (m, 1H) 7.07-7.18 (m, 2H) 6.86 (d, J=8.24Hz, 1H) 6.65 (br d, J=10.99Hz, 2H) 6.47 (br d, J=8.54Hz, 1H) 4.44 (br t, J=9.46Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.39 (br t, J=8.85Hz, 1H) 3.21-3.31 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 1H) 1.48 (br s, 2H) 1.20 (br d, J=13.73Hz, 2H)。

[0409] 实施例91: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.79 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.58-4.44 (m, 1H), 3.85 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 1.36 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.09 (br s., 2H)。

[0410] 实施例92: ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, J=8.85Hz, 1H) 7.88 (br d, J=8.24Hz, 1H) 7.76-7.85 (m, 2H) 7.66 (br t, J=7.63Hz, 1H) 7.42-7.53 (m, 2H) 7.31 (br d, J=7.32Hz, 1H) 7.06 (s, 1H) 6.65 (br d, J=10.68Hz, 1H) 6.36 (br d, J=8.85Hz, 1H) 4.54 (br t, J=8.54Hz, 2H) 4.43 (br t, J=10.07Hz, 1H) 3.25 (dt, J=10.76, 5.46Hz, 1H) 3.12-3.20 (m, 2H) 2.94-3.11 (m, 2H) 1.48-1.70 (m, 2H) 1.17 (br s, 2H)。

[0411] 实施例93: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, J=11.0Hz, 1H), 6.24 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.56 (t, J=8.7Hz, 3H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.65 (d, J=10.5Hz, 1H), 3.17-3.02 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.47-1.27 (m, 2H), 1.09-0.95 (m, 2H)。

[0412] 实施例94: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.34 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.19 (m, 1H), 3.07 (dd, $J=13.9, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27-1.05 (m, 2H), 0.90-0.78 (m, 2H), 0.76-0.66 (m, 1H), 0.33-0.22 (m, 2H), 0.02 (dd, $J=11.3, 4.6\text{Hz}$, 2H)。

[0413] 实施例95: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 6.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.53 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.67 (m, 4H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.47-3.31 (m, 2H), 3.14 (dt, $J=13.4, 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0414] 实施例96: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.79 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 6.71 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.59 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.54 (br t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.59 (m, 4H), 3.41 (br t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 1.66 (br d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.57 (br s, 1H), 1.36 (br s, 2H)。

[0415] 实施例97: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.71 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.51 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.34 (m, 3H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.47 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.27-1.07 (m, 4H)。

[0416] 实施例98: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.38 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.49 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.70 (m, 4H), 3.65 (dt, $J=14.1, 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.53 (br t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.33 (m, 1H), 2.93 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 4H)。

[0417] 实施例99: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.74 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.42 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.73 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.45 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.47 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.17 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.17 (br s, 2H)。

[0418] 实施例100: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.41 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.48 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.34 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.47-1.27 (m, 2H), 1.04 (br s, 2H)。

[0419] 实施例101: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.66 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.47 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.41-3.26 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.21-1.09 (m, 4H), 0.85 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0420] 实施例102: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.37 (br d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.53 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (br s, 2H), 1.27 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 6H), 1.07 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。

[0421] 实施例103: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61

(d, J=8.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.67 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.34 (br d, J=8.4Hz, 1H), 4.88 (q, J=8.9Hz, 2H), 4.47 (br t, J=9.6Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.31 (br t, J=9.6Hz, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H)。

[0422] 实施例104: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.79 (d, J=11.0Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 4.28 (br dd, J=15.3, 10.1Hz, 1H), 4.00 (br dd, J=15.7, 9.6Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.67 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.61-3.49 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 2H)。

[0423] 实施例105: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.67 (d, J=10.4Hz, 2H), 6.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.49 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 1H), 3.85 (br d, J=9.3Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 1.27-1.07 (m, 4H)。

[0424] 实施例106: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.76 (d, J=10.7Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.54-4.33 (m, 3H), 3.88 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, J=17.7Hz, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H)。

[0425] 实施例107: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.68 (d, J=10.6Hz, 2H), 6.45-6.38 (m, 1H), 4.52 (t, J=9.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (q, J=9.5Hz, 1H), 3.62-3.47 (m, 4H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 1.21-1.09 (m, 4H)。

[0426] 实施例108: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 3H), 6.99 (br s, 1H), 6.73 (d, J=11.0Hz, 2H), 4.51 (t, J=9.0Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.40 (t, J=9.3Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.94 (br dd, J=13.3, 6.9Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (dt, J=13.7, 6.8Hz, 1H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, J=5.5Hz, 2H), 0.84 (br dd, J=19.7, 6.6Hz, 6H)。

[0427] 实施例110: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.74 (d, J=11.0Hz, 2H), 6.57 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.51 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.25 (dd, J=14.8, 9.9Hz, 1H), 3.97 (dd, J=15.3, 9.5Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 (t, J=9.5Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 2H)。

[0428] 实施例111: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=10.7Hz, 2H), 6.52 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 3H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.47 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H)。

[0429] 实施例112: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.71 (br d, J=8.2Hz, 1H), 7.52 (br d, J=6.7Hz, 1H), 7.44 (br d, J=8.5Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70 (br d, J=10.7Hz, 2H), 6.35 (br d, J=8.6Hz, 1H), 4.49 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.22-

1.12 (m, 2H)。由于水峰抑制, 内酰胺环上未观察到一个质子。

[0430] 实施例113: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (br d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.47 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.12 (br d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (br d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 6.35 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.48 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.14 (br s, 2H)。

[0431] 实施例114: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.08 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74-6.64 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 6.57 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.19 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.43 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.27 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.98 (tt, $J=13.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.15-1.01 (m, 4H), 0.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。由于水峰抑制, 内酰胺环上未观察到两个质子。

[0432] 实施例115: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.92 (m, 3H), 6.75 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.48 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.57 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H)。

[0433] 实施例116: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.55-7.45 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 6.74 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.42 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.43 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 3H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 1.03 (br s, 2H)。

[0434] 实施例117: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.70 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 4.56 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.11-0.98 (m, 2H)。

[0435] 实施例118: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.56 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.70 (m, 4H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.24 (br s, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06-0.95 (m, 2H)。

[0436] 实施例119: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.53 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.78 (br d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 1.08-0.90 (m, 2H)。

[0437] 实施例120: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.44 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.30 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 6.17 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.46 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 1.29-1.05 (m, 4H)。

[0438] 实施例121: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 1H), 6.60 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.28 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.43 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H),

3.71 (s, 2H), 3.27 (br t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.21 (br s, 3H), 1.18-1.06 (m, 2H)。由于水峰抑制, 内酰胺环上的两个质子被掩盖。

[0439] 实施例123: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (br s, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.09-6.93 (m, 3H), 6.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.46 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.31 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.19 (br s, 2H), 1.15-1.02 (m, 2H)。由于水峰抑制, 内酰胺环上的一个质子被掩盖。

[0440] 实施例125: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (br s, 1H), 7.60 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.72 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.47 (t, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 4H)。内酰胺环上的一个质子被水峰抑制掩盖。

[0441] 实施例127: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.14 (br d, $J=8.85\text{Hz}$, 1H) 7.94 (br s, 1H) 7.90 (br d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 7.80 (br d, $J=8.24\text{Hz}$, 1H) 7.67 (br t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H) 7.49 (br t, $J=7.32\text{Hz}$, 1H) 7.38 (br d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H) 7.09 (s, 1H) 6.82 (br d, $J=10.38\text{Hz}$, 2H) 6.43 (br d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H) 4.50 (br t, $J=9.00\text{Hz}$, 1H) 3.78-3.89 (m, 1H) 3.31 (br t, $J=9.31\text{Hz}$, 1H) 1.85-1.98 (m, 1H) 1.46-1.67 (m, 2H) 1.08-1.19 (m, 2H) 0.88-1.02 (m, 2H) 0.68 (br s, 2H)。内酰胺环上的一个质子被水峰抑制掩盖。

[0442] 实施例128: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (br s, 1H), 7.13-7.04 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 6.67-6.56 (m, 3H), 6.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.43 (t, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.90 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.57-1.42 (m, 1H), 1.15-1.00 (m, 4H)。内酰胺环上的两个质子被水峰抑制掩盖。

[0443] 实施例129: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (br s, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.78-6.68 (m, 3H), 6.64 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 3H), 6.10 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.11 (m, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.40 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.95 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 1.15-1.01 (m, 4H)。内酰胺环上的两个质子被水峰抑制掩盖。

[0444] 实施例130: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.96-7.82 (m, 5H), 7.50 (br t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.71 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.60 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.32 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.44 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.29 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.06-0.91 (m, 2H)。内酰胺环上的一个质子被水峰抑制掩盖。

[0445] 实施例132: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.92 (br s, 1H) 7.32-7.37 (m, 4H) 7.24-7.31 (m, 1H) 7.09 (t, $J=7.93\text{Hz}$, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.69 (br d, $J=10.68\text{Hz}$, 3H) 6.56-6.65 (m, 2H) 6.19 (br d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H) 4.55 (s, 2H) 4.44 (br t, $J=9.61\text{Hz}$, 1H) 4.05-4.12 (m, 2H) 3.74-3.78 (m, 2H) 3.73 (s, 3H) 3.23-3.31 (m, 1H) 1.00-1.16 (m, 4H)。由于水峰抑制, 内酰胺环上的两个质子被掩盖。

[0446] 实施例133: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71-6.61 (m, 3H), 6.58 (br s, 1H), 6.56 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.18 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (br t, $J=$

9.5Hz, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.63 (br s, 2H), 1.70 (br s, 4H), 1.15-0.99 (m, 4H)。内酰胺环上的两个质子被水峰抑制掩盖。

[0447] 实施例134: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.48 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.21 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 6.81-6.73 (m, 1H), 6.71 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.51 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 1.45-1.28 (m, 2H), 1.09-0.94 (m, 2H)。

[0448] 实施例135: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.76 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.18 (m, 5H), 7.10-6.97 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 2H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.34 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.54-1.35 (m, 2H), 1.15-1.01 (m, 2H)。内酰胺环上的一个质子被水峰抑制掩盖。

[0449] 实施例136: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (br s, 1H), 7.07 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 6.55 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.19 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.42 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.26 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 1.78 (br d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.32-1.13 (m, 4H), 1.12-0.95 (m, 6H)。内酰胺环上的两个质子被水峰抑制掩盖。

[0450] 实施例137: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (br s, 1H), 7.08 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68-6.62 (m, $J=11.5\text{Hz}$, 4H), 6.60 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.44 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.41 (br d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 4H)。内酰胺环上的两个质子被水峰抑制掩盖。

[0451] 实施例138: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (br s, 1H), 7.51 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.53 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.46 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.10 (q, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.39 (br d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.02 (br s, 2H)。内酰胺环上的三个质子被水峰抑制掩盖。

[0452] 实施例139: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (br s, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.78-6.68 (m, 3H), 6.64 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 3H), 6.10 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.11 (m, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.40 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.95 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 1.15-1.01 (m, 4H)。内酰胺环上的两个质子被水峰抑制掩盖。

[0453] 实施例140: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.58 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.18 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 6.27 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.48 (m, 2H), 4.45 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 1.25-1.08 (m, 4H)。

[0454] 实施例141: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.36 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (d, $J=$

7.6Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72-6.61 (m, 3H), 6.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.42 (t, J=9.6Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (br t, J=9.8Hz, 1H), 1.09 (br s, 4H)。内酰胺环上的两个质子被水峰抑制掩盖。

[0455] 实施例142: ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.35-8.27 (m, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.52 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (br d, J=8.9Hz, 1H), 6.70-6.59 (m, 2H), 6.19 (br d, J=8.5Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (br t, J=9.5Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47-3.33 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 4H)。

[0456] 对于本领域技术人员来说应清楚的是, 本公开文本并不限于前述说明性实施例, 并且其可以在不背离本公开文本的基本属性的情况下体现为其他具体形式。因此, 希望所述实施例在所有方面都被视为说明性的而非限制性的, 参考所附的权利要求而不是前述实施例, 并且因此落入权利要求的等同内容的含义和范围内的所有变化均旨在包含在其中。